FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Lucy FRADISS

NÉE A PARIS, LE 13 AVRIL 1900

Externe des Hôpitaux de Paris

Le Diabète Insipide

et son Traitement par la Rétro-Pituitrine

PRÉSIDENT : M. Marcel LABBÉ, Professeur

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

OLLIER-HENRY, ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1926

LARE LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER
I. — Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	N...
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT, BEZANÇON, ACHARD, WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, HARTMANN, LEJARS, GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU, JEANNIN, COUVELAIRE
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE

II.— Agrégés en exercice

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. DE JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE.	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.
LABBÉ Henri..	Chimie biologique.
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE....	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgicale.

MM.	
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils ..	Physiologie.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU...	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.

III.— Agrégés rappelés à l'exercice pour la période des examens

MM.	
GOUGEROT....	Pathologie médicale.
GUENIOT.....	Obstétrique.

MM.	
RETTERER....	Histologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI.....	Clinique médicale.
LŒPER.....	Clinique médicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.

V.— Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

66796

A mon Maître et Président de thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin à l'Hôpital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu inspirer et diriger ce travail. Hommage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur KIRMISSON (Enfants-Malades, 1918-1919).

M. le Docteur RIST (Laënnec, 1919).

M. le Docteur JOSUÉ (Pitié, 1919-1920) *In memoriam*.

Externat

M. le Docteur QUEYRAT (Cochin, 1920-1921).

M. le Docteur ARROU (Pitié, 1921-1922).

M. le Docteur BABINSKI (Pitié, 1922).

M. le Professeur M. LABBÉ (Pitié, 1923).

M. le Professeur MARFAN (Enfants-Assistés, 1923-1924).

M. le Professeur Agrégé LÉRI (Cochin, 1924).

M. le Professeur JEANNIN (Pitié, 1924-1925).

M. le Professeur M. LABBÉ (Pitié, 1925-1926).

HISTORIQUE

Le diabète insipide, isolé pour la première fois par Thomas Willis en 1674, suivit par la suite l'évolution générale de la médecine.

Il connut ainsi successivement une période chimique, une période physiologique, une période neuro-psychiatrique, une période endocrinienne et enfin une période actuelle infundibulo-tubérienne.

I. — **Période chimique.** — Robert Willis divise la polyurie essentielle en diabète azoturique, anazoturique et hydrurique.

II. — **Période physiologique.** — Claude Bernard, en 1860, provoque une polyurie transitoire par piqûre du bulbe ; Kahler, en 1885, obtient une polyurie durable en remplaçant dans l'expérience de Cl. Bernard la piqûre par une injection d'azotate d'argent.

III. — **Période neuro-psychiatrique.** — Un précurseur, Laurube, considère dès 1841, le diabète insipide comme un trouble psychique amenant une polyurie secondaire : c'est la folie de la soif.

De même Trousseau (1) et Guéneau de Mussy (2) considèrent la polydipsie comme le fait initial.

Charcot reconnaît au diabète insipide une origine nerveuse centrale et cite une observation de diabète insipide traumatique.

Debove, Ballet, Babinski en font une névrose ou une psychose.

Encore en 1905, Achard et Ramond (3) en font une impulsion à boire » : c'est la patomanie.

IV. — **Période d'endocrinologie.** — A la suite des travaux expérimentaux de Claude Bernard et de Brown-Séquard (1889), de la localisation hypophysaire de l'acromégalie (Pierre Marie, 1886-1889) et du syndrome adiposo-génital (Babinski, Froelich, 1901), Liégeois rapporte le premier le diabète insipide à un trouble hypophysaire.

De 1905 à 1912, après les recherches expérimentales de Cushing, Paulesco, Biedl, etc., on considérait le diabète insipide comme résultant d'un dysfonctionnement (hyper ou hypofonctionnement, suivant les auteurs) de l'hypophyse. Les cliniciens : Frank, Farini, Van der Velden, Römer, Lereboullet, Pierre Marie, Mouriquand adoptaient cette pathogénie.

On constatait à cette époque l'influence oligurique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse.

V. — **Période infundibulo-tubérienne.** — C'est la période actuelle des recherches expérimentales aboutissant à des conceptions pathogéniques et des confir-

mations anatomo-cliniques. L'objet de ce travail est précisément l'exposé des unes et des autres.

A partir de 1912, les recherches expérimentales d'Aschner, Camus et Roussy, Houssay, Bailey et Bremer, Leschke, etc., rapportent le diabète insipide à une lésion de la base du mésencéphale, plus précisément de la région infundibulo-tubérienne.

Les conclusions pathogéniques de ces expérimentateurs sont contrôlées par les observations cliniques de Lhermitte, Lereboullet, M. Labbé, Claude, Souques, etc., qui vérifient sur leurs malades atteints de diabète insipide l'action oligurique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse.

A l'heure actuelle, les cliniciens sont divisés en partisans de la théorie hypophysaire du diabète insipide avec Maranon, Frank, Hirsch, Marburg, etc., et partisans de la théorie infundibulo-tubérienne qui comprennent principalement les auteurs cités plus haut.

CHAPITRE I

Anatomie et histo-physiologie de la région hypophyso-infundibulo-tubérienne

SOMMAIRE

I. — Anatomie de la région infundibulo-tubérienne.
II. — Histologie de la région infundibulo-tubérienne.
III. — Anatomie de l'hypophyse.
IV. — Histologie de l'hypophyse.
V. — Histo-physiologie de la région hypphyso-infundibulo-tubérienne.

Nous étudierons l'hypophyse et la région infundibulo-tubérienne en essayant de montrer qu'elles forment un tout solidaire, non seulement au point de vue anatomique et embryologique comme on l'avait vu depuis longtemps, mais probablement aussi au point de vue fonctionnel comme l'ont établi les belles recherches du Professeur R. Collin et de son école.

I- — Anatomie de la région infundibulo-tubérienne

La région infundibulo-tubérienne, originaire du cerveau intermédiaire de l'embryon, est située à la partie

inférieure et médiane de la zone interpédonculaire et contient un prolongement du troisième ventricule.

Le tuber cinereum est une masse grisâtre, cônique, dont le sommet se prolonge en un pédicule : la tige pituitaire à laquelle est appendue l'hypophyse.

Il répond en avant au chiasme optique, en arrière aux tubercules mamillaires, en haut au pilier antérieur au trigone, en bas à l'infundibulum.

II- Histologie de la région infundibulo-tubérienne

Etudiée antérieurement par Déjerine, Cajal, Lehnosseek, Mallun, la région infundibulo-tubérienne a fait plus récemment l'objet des recherches de Spiegel et Zweig complétées par celles de Camus, Gournay et Le Grand.

Le tuber présente des groupes cellulaires réunis en noyaux situés schématiquement dans un plan transversal les uns par rapport aux autres, et dont les fibres efférentes ou afférentes, ont une direction antéro-postérieure. Aussi étudierons-nous le tuber comme les auteurs précédemment cités, sur des coupes verticales 1) transversales, 2) sagittales.

1) *Coupes transversales*

Une coupe frontale passant par le chiasma montre le noyau supra-chiasmatique et en dehors, le groupe latéral des noyaux propres du tuber qui gagne le pied du pédoncule, et dont la situation superficielle est intéressante à connaître au point de vue de la polyurie expérimentale.

Sur une coupe plus postérieure, passant au niveau de l'infundibulum, le noyau supra-chiasmatique a disparu et deux groupes nouveaux apparaissent : groupe médian des noyaux propres du tuber, ayant en dehors le groupe latéral des noyaux propres toujours superficiel, et le groupe sus-optique qui coiffe le tractus optique.

Enfin deux noyaux profonds : noyau périfornicien qui rejoint vers la base le groupe latéral au noyau propre, et noyau paraventriculaire situé entre le troisième ventricule et le pilier du trigone.

En faisant des coupes frontales de plus en plus postérieures, on voit disparaître successivement le noyau sus-optique, puis le groupe médian du noyau propre et le noyau paraventriculaire dont les éléments postérieurs sont en contact ; enfin, à la limite des tubercules mamillaires on ne trouve plus que le groupe latéral du noyau propre au tuber qui ne semble pas pouvoir être isolé des prolongements du noyau infundibulaire du corps mamillaire.

2) *Coupes longitudinales*

Une coupe sagittale para-médiane montre au-dessus du noyau sus-optique, le groupe latéral du noyau propre du tuber qui se met en rapport en arrière avec le groupe périfornicien et représente l'aboutissement des fibres venues du septum lucidum.

Quant à l'infundibulum, il comprend un groupe médian : le groupe médian du noyau propre du tuber situé entre les deux groupes latéraux du noyau propre, qui, eux, restent tubériens.

III. — Anatomie de l'hypophyse

L'hypophyse ou glande pituitaire, est logée dans la selle turcique à l'étage moyen du crâne, et appendue à la tige pituitaire ; elle a l'aspect d'une masse ellipsoïde du volume d'une noisette et comprend deux lobes séparés par la pars intermedia: l'un, antérieur, glandulaire, lobe épithélial ou préhypophyse, émanation du sinus ectodermique prépharyngien, a la forme d'un rein à hile postérieur qui loge dans sa concavité le lobe postérieur ou neurhypophyse, émanation du cerveau intermédiaire de l'embryon, plus précisément du plancher du troisième ventricule, ce qui montre son étroite parenté avec le tuber.

IV. — Histologie de l'hypophyse

Le lobe antérieur a une structure glandulaire ; il est formé d'une série de cordons cellulaires, comprenant des cellules acidophiles, basophiles et chromophobes et des petites vésicules bordées d'épithélium et remplies de substance colloïde.

La pars intermedia a cette même structure glandulaire et au voisinage du lobe postérieur, on voit de larges vésicules de colloïde.

Quant au lobe postérieur, il était considéré comme un tissu conjonctif et névroglique avec de rares cellules nerveuses, reliquat d'un tissu nerveux, dégénéré, sorte de filum terminal antérieur selon Benda ; les recherches ultérieures de Berkeley, Cajab, Gemelli, Pirrone,

Gentès, ont montré qu'il comprenait des fibres amyéliniques très nombreuses.

V. — Histo-physiologie de la région hypophyso-infundibulo-tubérienne

Ce chapitre sera le résumé des recherches que le Professeur Collin, de Nancy, a entreprises depuis quatre ans sur la sécrétion de l'hypophyse et des voies d'excrétion.

Etant donné d'une part ces formations diencéphaliques si proches : tuber infundibulum, neurhypophyse, d'autre part cette formation glandulaire analogue au corps thyroïde qu'est le lobe antérieur si intimement accolé à la neurhypophyse, il était naturel aux histologistes de rechercher une continuité entre le lobe antérieur et le tuber, en passant par le lobe postérieur et l'infundibulum.

En effet, ces différentes régions sont unies par des connexions nerveuses, périvasculaires et sécrétoires, comme l'ont montré les travaux de Berkeley, Cajal, Pirrone, Gentès, Edinger et Livon, et Collin qui est arrivé aux conclusions suivantes :

1° Le lobe antérieur de l'hypophyse a histologiquement la structure d'une glande endocrine.

2° Entre autres fonctions, la glande pituitaire fabrique une colloïde qu'on trouve dans les petites vésicules du lobe antérieur, dans les grandes vésicules du lobe intermédiaire et dans le tissu conjonctif interstitiel.

3° Une partie de la colloïde hypophysaire est déversée dans la circulation du sang.

4° Une partie passe pas l'infundibulum pour aboutir au contact des noyaux ventraux et paraventriculaires.

5° Cette migration s'effectue par deux voies : les gaines périvasculaires (espaces de Robin-Wirchow), les interstices capillaires des fibres nerveuses de la néoroglie (colloïde neurito-glio-interstitielle).

6° La colloïde chemine par action capillaire.

7° Avant d'arriver au tuber, le colloïde chemine au contact des fibres amyéliniques du lobe postérieur et de l'infundibulum et subit probablement de ce fait une modification permettant de conclure à une véritable neurocrinie.

Ce passage de la colloïde aux noyaux du tuber a été vérifié par Anastasio Vergana-Espino (1925) et J. J. Abel (1924).

En somme, tout se passe, pour ces auteurs, comme si la colloïde hypophysaire entrait en contact avec les noyaux du tuber, sur lesquels elle aurait peut-être une action stimulante ou nutritive.

On peut cependant faire des objections à la théorie de Collin : pourquoi les extraits hypophysaires agiraient-ils chez des sujets dont l'hypophyse est normale et dont le tuber est gravement lésé ?

CHAPITRE II

Les recherches expérimentales

SOMMAIRE

I. — Recherches expérimentales au niveau de la région hypophyso-infundibulo-tubérienne.
   1) Que devient la diurèse lorsqu'on intervient sur l'hypophyse ?
   2) Que devient la diurèse lorsqu'on intervient sur la région infundibulo-tubérienne ?
   3) Anatomie pathologique expérimentale.

II. — Recherches expérimentales au niveau du rein.
   1) De l'énervation des reins.
   2) La sécrétion rénale dans le diabète insipide.
   L'école française et l'école allemande. Abaissement du seuil de l'eau ou impossibilité pour le rein de concentrer ?
   Les modifications humorales. — Action des centres du Tuber sur le métabolisme des nucléo-protéides.

III. Recherches expérimentales sur les effets des injections des extraits hypophysaires.

I. — RECHERCHES EXPERIMENTALES AU NIVEAU DE LA REGION HYPOPHYSO-INFUNDIBULO-TUBERIENNE

1) Que devient la diurèse lorsqu'on intervient sur l'hypophyse?

A) *Ablation*

Paulesco tente et réussit la première hypophysectomie en 1906.

La glande pituitaire est indispensable à la vie ; la simple ligature de la tige pituitaire entraîne la mort.

Cushing (1910) règle la technique de la voie pariétale.

L'hypophyse est indispensable à la vie ; l'hypophysectomie totale entraîne la mort en quelques jours ou quelques heures.

L'ablation du lobe antérieur n'entraîne pas la polyurie.

Le diabète insipide résulte probablement de l'hypersécrétion du lobe postérieur, surtout de la pars intermedia.

Biedl (1911) : L'hypophyse est nécessaire à la vie. La polyurie est liée à une atteinte du lobe postérieur.

Schaeffer en 1911, Dean Lewis, S. A. Mathews virent des opérations sur l'hypophyse déterminer de la polyurie.

Aschner, le premier en 1912, dit que l'hypophyse n'est pas indispensable à la vie et rapporte la plupart des symptômes dits hypophysaires, dont la polyurie, à une lésion du plancher du troisième ventricule.

Camus et Roussy, à partir de leur première communication sur ce sujet le 28 juin 1913, multiplient les recherches et concluent qu'une hypophysectomie sans lésion associée du tuber est incapable de déterminer la polyurie.

L'hypophyse n'est pas indispensable à la vie.

Dans l'hypophysectomie, la mort est, en effet, fréquente,

mais elle est le fait soit d'une piqûre de la base, soit d'une complication (méningite, hémorragie, etc.).

Les expérimentateurs suivants arrivent aux mêmes conclusions :

Eisner en 1916, Leschke, Blair Bell en 1919, Veil en 1920, confirment l'opinion de Camus et Roussy.

B) *Excitation de l'hypophyse*

De Cyon note à la suite de l'excitation de l'hypophyse des modifications du rythme cardiaque.

Schaeffer (1911) : L'excitation de l'hypophyse détermine de la polyurie.

Aschner (1912) : L'hypophyse est inexcitable.

Blair Bell, en 1919, dépose de la pâte barytée à proximité de l'hypophyse ; il note des modification du pannicule adipeux et de la glycosurie chez deux chiennes ; dans un cas où la pâte avait séparé complètement les deux lobes de l'hypophyse, il n'y eut ni glycosurie ni polyurie.

C) *Excitation du sympathique cervical*

Cushing, Weed et Jacobson, en 1913, se basant sur l'existence de fibres amyéliniques, d'origine probablement sympathique dans l'hypophyse, obtiennent de la polyurie par excitation du sympathique cervical et concluent à une hypersécrétion d'origine excito-glandulaire déterminant cette polyurie.

L'expérience de ces auteurs est critiquée par Robens et Lifschwitz qui concluent :

1° que l'excitation du sympathique cervical ne produit pas de polyurie chez les animaux non narcotisés.

2° que la polyurie se produit après la narcose même en dehors de toute intervention sur l'hypophyse.

D). *Greffes*

Schaeffer et Herring (1906) : La transplantation de l'hypophyse sous le cortex détermine une polyurie passagère. Cet effet n'est obtenu que par la greffe du lobe postérieur.

2) Que devient la diurèse lorsqu'on intervient sur la région infundibulo-tubérienne?

Aschner, en 1912 : « Les modifications trophiques et du métabolisme, qui jusqu'à présent ont été attribuées à l'hypophyse, peuvent maintenant, avec beaucoup de probabilité, être tributaires du secteur voisin, soit de l'hypothalamus. » Il montre que la piqûre du tuber détermine comme la piqûre du plancher du 4e ventricule une glycosurie avec hypergencémie et de la polyurie.

Camus et Roussy poursuivent depuis 1913, soit seuls, soit plus récemment avec leurs élèves Gournay et Le Grand, leurs recherches expérimentales sur la région infundibulo-tubérienne. Nous donnons un résumé de leurs travaux d'après leur Rapport à la réunion neurologique internationale de 1922, et l'article plus récent de Roussy (*Ann. de Méd.*, décembre 1925).

Ils opèrent 195 animaux : 149 chiens et 36 chats.

Ils pratiquent l'hypophysectomie sur 139 animaux (122 chiens et 17 chats) et des lésions de la base sur 44 animaux (35 chiens et 9 chats).

Ils opèrent les chiens par voie buccale et temporale, les chats exclusivement par voie buccale.

Ils arrivent aux conclusions suivantes :

1) *L'hypophyse n'est pas nécessaire à la vie.*

2) *La polyurie, le plus souvent passagère, parfois permanente, n'est pas le fait d'une lésion hypophysaire, mais d'une lésion de la base du cerveau.*

En effet, chez les chiens ayant subi une hypophysectomie restée sans effet sur la diurèse, on fait apparaître la polyu-

rie quelques jours plus tard en piquant la région du tuber ; celui-ci semble être le centre régulateur de l'eau.

A) La *durée* de la polyurie expérimentale est soit passagère (de quelques jours), soit par poussées, soit permanente comme dans le diabète insipide humain.

B) *La date d'apparition* de la polyurie est variable : du premier au huitième jour.

C) *L'obésité est également déterminée* par une lésion de la base après une hypophysectomie restée sans effet.

Houssay, Carulla et Romana (1913-1920 : Houssay opère par voie buccale. Dans tous les cas de polyurie nette, on trouve une lésion de la zone infundibulo-tubérienne ; hors de cette zone, les auteurs n'ont pas noté un seul cas de polyurie ; celle-ci ne peut être attribuée à une augmentation de la tension artérielle, qui est toujours restée normale ; ils ont observé trois cas d'obésité dont deux s'accompagnant d'atrophie génitale.

Bailey et Bremer, en 1921, opèrent par voie temporale en perfectionnant la méthode de Cushing et déterminent 24 piqûres de l'hypothalamus.

Ils réalisent des syndromes aigus et chroniques.

Ils croient que la polydipsie est le fait initial.

Ils notent de l'atrophie testiculaire et de l'atrophie génitale.

Les expérimentateurs suivants concluent également à l'origine infundibulo-tubérienne de la polyurie expérimentale :

Eisner (1916).

Leschke (1919) : La polyurie tubérale, comme le diabète insipide, s'accompagne d'un abaissement du taux de concentration de l'urine.

L'influence de la piqûre ou de l'excitation de l'encéphale se transmet au rein par l'intermédiaire des nerfs du plexus rénal.

Veil (1920) : Seule la piqûre du plancher du troisième ventricule détermine une polyurie sans hyperchlorurie, c'est-à-dire une polyurie analogue à celle du diabète insipide

humain, contrairement à la polyurie par piqûre de Claude Bernard, qui s'accompagne d'hyperchlorurie.

3) Anatomie pathologique expérimentale

Jusqu'à Camus et Roussy, les expérimentateurs qui faisaient des hypophysectomies, ne vérifiaient pas la région infudibulo-tubérienne, et se contentaient de noter les lésions hypophysaires ; Cushing, Biedl constataient cependant l'extrême fréquence des lésions du lobe postérieur dans la polyurie expérimentale. Cushing constate même des lésions hypoplupaires dans les altérations infundibulaires. C'est à Camus et Roussy et leur élève Gournay que revient le mérite d'avoir vérifié expérimentalement la constance des lésions du noyau propre du tuber dans la polyurie expérimentale.

Gournay conclut, en 1925, dans sa thèse, que « le noyau para-ventriculaire, bien que souvent atteint, ne semble pas intervenir.

« *Il faut et il suffit une lésion du noyau propre du tuber*, même peu importante et superficielle. »

Ces auteurs ont vérifié l'intégrité anatomique et histologique de l'hypophyse en cas de polyurie, l'intégrité du noyau propre dans les cas où la polyurie ne se produisait pas.

II. — RECHERCHES EXPERIMENTALES AU NIVEAU DU REIN

1) De l'énervation des reins

Leschke (1919) : L'excitation de la piqûre cérébrale est transmise au rein par les nerfs du plexus rénal ; opinion controuvée par les auteurs suivants :

Houssay et Carulla réclament la priorité sur Bailey et Bremer pour la démonstration expérimentale faite en 1920, que l'énervation des reins n'empêche pas la polyurie après piqûre du tuber.

Sur dix cas valables où les auteurs avaient piqué dans la zone après énervation des reins, quatre chiens présentèrent de la polyurie.

Bailey et Bremer, en 1922, énervent les reins d'un chien atteint de polyurie, d'obésité et d'atrophie génitale, à la suite d'une piqûre du tuber ; le diabète insipide persiste après l'énervation et même augmente parfois après elle ; tout se passe, disent-ils, comme si à la polyurie tubérale se surajoutait une polyurie vaso-motrice rénale.

Camus et Gournay, en 1923, font porter leurs expériences sur vingt chiens. L'énervation précéda dans 11 cas la lésion du tuber et dans 9 cas la suivit. Les résultats sont très nets : la polyurie persiste après l'énervation et parfois est plus considérable qu'avant, comme l'avaient remarqué Bailey et Bremer.

2) La sécrétion rénale dans le diabète insipide

On constate deux faits à propos des urines des malades atteints de diabète insipide : elles sont abondantes et elles sont diluées. Quel est le mécanisme de cette dilution ? On a fait en somme deux réponses à cette question : l'école allemande avec Tallquist, Lichtwitz et surtout E. Meyer y voit une impossibilité pour le rein à concentrer, surtout le chlorure de sodium.

L'école française, avec Ambard, Schulmann, etc., y voit un abaissement du seuil de l'eau.

A) *Impossibilité pour le rein à concentrer*

Les expérimentateurs sont partis des conceptions pathogéniques et de la diététique des cliniciens allemands :

Tallqwist obtient la guérison d'un diabète insipide par réduction de l'azote alimentaire à 3 gr. 75.

Lichitwitz partage la même opinion et réduit une polyurie de 8 e. 5 à 5 e. 6, par un régime hypochloruré et hypoazoté.

Grote, Frank, Graul, Kennaway croient que le diabète insipide est dû à l'impossibilité pour le rein à concentrer les chlorures et ils instituent une diététique en conséquence.

Erich Meyer, dont les idées n'ont pas varié depuis 1905, et dont nous résumerons les trois principaux travaux au sujet de la pathogénie du diabète inside.

1° En 1905 : le diabète insipide résulte d'une impossibilité pour le rein à concentrer, principalement les chlorures.

Quand on donne du Na Cl en excès dans l'alimentation d'un malade atteint de diabète insipide, il n'y a pas d'augmentation du chlore urinaire ou une augmentation moindre que chez le sujet normal, et il y a parallèlement une augmentation de la polyurie. D'autres substances, au contraire, telles que le phosphate de soude, apparaissent dans l'urine avec une concentration plus élevée. Contrairement aux néphritiques, le malade atteint de diabète insipide a des urines d'une concentra-

tion plus constante et une élimination plus prompte et plus régulière des parties constituantes de l'urine.

2° Meyer et Jungmann concluent à la chute du seuil du Na Cl dans la polyurie expérimentale.

3° Meyer et Meyer-Bisch (1924) notent dans un cas de diabète insipide ::

Sang : faible teneur du sérum en Na Cl ;
forte teneur en albumine ;
forte hyperglycémie.

Urine : Densité faible.

Inefficacité des extraits hypophysaires.

Les auteurs concluent que le diabète insipide est un trouble rénal consistant en une diminution du pouvoir de concentration du rein vis-à-vis du Na Cl.

Dans une autre forme, il y aurait en plus du trouble rénal, des troubles tissulaires, hyperchlorémie, et la réduction des boissons produirait une concentration du sang et une perte de poids.

De même, Bailey et Bremer font observer en 1922, qu'un excès de Na Cl chez un animal atteint de diabète insipide expérimental, détermine une augmentation de la polyurie, ce qu'ils considèrent comme un fait particulier au diabète insipide. Mais, sauf par certains auteurs allemands, les idées de Meyer ne sont généralement pas admises : d'abord on ne trouve souvent aucun trouble rénal comme l'ont recherché Christie et Stewart.

Ensuite comme le fait remarquer Cushny, l'augmentation de la polyurie, consécutive à l'ingestion du Na Cl, manque « dans la plupart des cas qualifiés de diabète

insipide et même dans la majorité des observations de Meyer lui-même. »

Mais les objections les plus sérieuses ont été faites par les auteurs français tels que Ambard, Schulmann et Desoutter.

B) *Abaissement du seuil de l'eau*

Ambard le premier, en 1914, oppose le polyurie du diabète insipide à celle des brightiques : constante uréo-sécrétoire normale, persistance du pouvoir de concentration de l'urée, il conclut à un abaissement du seuil de l'eau, c'est-à-dire « le taux de l'eau vis-à-vis de l'albumine du plasma, à partir duquel la diurèse aqueuse va commencer, idée proposée par Magnus. »

Schulmann et Desoutter réfutent Meyer : en effet, et nous résumons ici la thèse de Desoutter, le rein concentre dans les cas suivants au cours du diabète insipide :

1° Au cours d'épisodes fébriles (E. Meyer, Rathery, Grote).

2° Sous l'influence de la soif, avis contraire à celui de Redslob.

3° Sous l'influence de la médication hypophysaire.

4° A la suite de l'ingestion de Na Cl et d'urée, contrairement à l'opinion de Rosendorff et Unna, von Bab, Forehbach et Weber, Kennaway note que 12 gr. de Na Cl font à peine varier la diurèse, mais que les chlorures doublent au détriment de l'excétion azotée, le poids total chlorures-azote restant à peu près invariable.

Leschke *est* du même avis que Kennaway ; Schulmann et Desoutter n'ont jamais rien observé de semblable.

Mais alors qu'est-ce qui règle le passage de l'eau dans le rein ?

a) *Rôle de la pression du sang* : Lamy et Mayer ne notent pas de modification de la vitesse circulatoire au niveau de l'artère rénale au cours de la polyurie expérimentale chez le chien.

b) *Rôle de l'adrénaline et du vague :* pas d'influence pour Steiger, Farini, Grote.

c) *Rôle de la constante aquéo-sécrétoire :* Chabanier et Joachimidès se fondant sur le parallélisme des constantes diverses, estiment qu'elle ne peut expliquer la polyurie.

d) *Rôle des humeurs :* Carnot et Rathery : Les urines de crise injectées dans la peau d'un animal déterminent de la polyurie, fait que Camus et Gournay n'ont pu renouveler, ni mettre en évidence dans le sang une propriété polyurique.

e) *Rôle du métabolisme des nucléo-protéides* : Camus, Gournay et Fiterre rapportent le diabète insipide à l'acton des centres du tuber sur le métabolisme des nucléo-protéides.

Déjà en 1908, Kennaway écrit que « le taux de l'acide urique tend à varier inversement et le taux des bases puriques proportionnellement au volume de l'urine émise. »

En 1921, Gournay et Malga notent la disparition fré-

quente de l'acide urique au cours du diabète insipide.

En 1923, Camus, Gournay et Fiterre montrent que sauf les phosphates et les corps xanthiques, les urines sont simplement diluées dans le diabète insipide, que l'acide urique est constamment diminué et souvent disparaît, qu'il y a une augmentation constante et souvent très forte des bases puriques urinaires ; ils rapportent la polyurie à l'action diurétique de ces bases par analogie avec l'action diurétique reconnue d'autres bases puriques : théobromine. Ils donnent à leur thèse les arguments suivants :

1° Dans le diabète insipide expérimental on vérifie cette diminution de l'acide urique et cette augmentation des bases puriques.

2° Certains auteurs ont retrouvé les mêmes variations dans le diabète insipide humain (Mlle Le Breton et Kayser).

3° Effet des injections de bases xanthiques : l'injection sous-cutanée d'un mélange d'adénine, de guanine et d'hypoxanthine détermine une forte polyurie pouvant atteindre 300 %.

Cette conception a reçu de nombreuses critiques : on a reproché les méthodes de dosage employées, la différence entre la polyurie chez l'homme et chez le chien ; on a fait remarquer que ces mêmes modifications urinaires dans la goutte ne déterminent cependant pas de polyurie. De plus, les bases puriques telles que la théobromine, ne sont diurétiques que chez les sujets oliguriques.

Enfin, les vérifications dans les cas de diabète insi-

pide humain n'ont pas été concluantes. Carnot et Dumont ont trouvé un taux d'acide urique normal : 0 gr. 50 ; Mamrot, 0 gr. 48 ; Schulmann et Desoutter, chez deux sujets entre 0 gr. 15 et 0 gr. 41 ; Mandroux, 0 gr. 32.

En résumé, il semble que la question du trouble du métabolisme, des nucléo-protéides, cause de la polyurie du diabète insipide, ne soit pas encore au point, et demande de nouvelles confirmations.

III. — RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LES EFFETS DES INJECTIONS D'EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

Nous n'étudierons pas ici le traitement du diabète insipide par l'hypophyse, étude qui fera l'objet d'un prochain chapitre, mais seulement les recherches expérimentales auxquelles les extraits hypophysaires ont donné lieu.

Oliver et Schaeffer en 1895 : les extraits d'hypophyse élèvent la tension artérielle, ralentissent et renforcent les battements cardiaques.

Schaeffer et Magnus en 1901, Schaeffer et Herring en 1906 et 1907 : L'injection intra-veineuse d'extrait hypophysaire produit une polyurie intense ne durant que deux heures chez l'animal sain et anesthésié. La polyurie coïncide avec la vaso-dilatation rénale, mais persiste plus qu'elle. La substance diurétique hypoplupaire agit directement sur le rein ; l'injection d'atropine inhibant la vague, ne suspend pas la polyurie hypophysaire. Ces expériences ont été faites avec de l'extrait total, les auteurs concluent cependant que la substance polyurique est contenue dans le lobe postérieur.

Hallion et Carrion en 1907, concluent de leurs expériences à l'action diurétique des extraits hypophysaires.

Falta et Pal en 1910, font l'expérience suivante : ils curarisent le chat, vident sa vessie, injectent 2 cc. d'extrait de lobe postérieur ; la vessie se remplit ; les auteurs concluent à l'hyperfonctionnement du lobe postérieur de l'hypophyse dans le diabète insipide...

Cushing conclut de même en 1912.

En somme, de 1901 à 1912, les expérimentateurs arrivent à deux résultats contradictoires : la polyurie est déterminée également par la privation d'hypophyse (hypophysectomie) et par les injections d'extraits hypoplupaires.

Mais bientôt d'autres physiologistes obtiennent des résultats opposés :

Pentinalli et Quercia en 1912, Frank en 1912 également, constatent une diminution de la diurèse sous l'influence des extraits hypophysaires.

En 1913 ont lieu les premières tentatives de thérapeutique hypophysaire dans le diabète insipide humain dues à Farini, puis à Van derVelden, à Lereboullet en France en 1914 ; nous étudierons les résultats obtenus par ces auteurs au chapitre du traitement.

En 1914, Garnier et Schulmann démontrent l'action oligurique de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse chez le lapin normal : la diurèse s'abaisse de 100 cc. à 8 cc.; l'oligurie est passagère (48 heures). L'effet oligurique est aussi bien obtenu par des extraits d'autres espèces animales que le bœuf. Les autres glandes endocrines sont sans action sur la diurèse.

En 1917, Maranon montre la cause d'erreur de Schaeffer : la polyurie consécutive aux injections d'hypophyse n'est pas due à ceux-ci mais bien à l'anesthésie employée ; il conclut à l'action oligurique des extraits de lobe postérieur.

En 1918, Houssay d'une part, Bergé et Schulmann d'autre part, confirment l'action oligurique passagère des extraits hypophysaires.

Pour Houssay, le lobe postérieur de l'hypophyse sécré-

terait deux substances dont l'une serait vaso-dilatatrice et l'autre vaso-constrictive du rein, et c'est de la prédominance de l'une ou l'autre dans les extraits préparés que dépend l'augmentation ou la diminution de la diurèse.

En 1918, Motzfeld sectionne les planchniques des animaux en expérience et constate l'inefficacité des extraits hypoplupaires ; il conclut que leur action oligurique s'effectue par voie sympathique.

En 1919-1920, Œhme arrive à des conclusions diamétralement opposées : Les extraits d'hypophyse provoquent la polyurie. L'énervation des reins est sans action sur cette polyurie. D'autre part,injectant de l'extrait hypoplupaire dans les ventricules cérébraux et constatant l'absence de tout effet sur la diurèse. il conclut à l'action directe de la substance polyurique.

En 1919, Leschke extrait du lobe postérieur une substance cristallisable du groupe des polypeptides qui, injectée, déterminerait une oligurie avec augmentation de la concentration urinaire, c'est-à-dire juste le contraire du diabète insipide.

En 1920, Frank injectant du pituglandol chez des sujets normaux obtient une oligurie avec augmentation du Cl. urinaire ; les éléments minéraux du sang diminuent d'une quantité inversement proportionnelle à celle dont l'urine augmente.

En 1920, Biedl conclut que les extraits hypoplutaires possèdent deux substances, une diurétique, une oligurique, celle-ci n'agissant peut-être pas exclusivement au niveau du rein, mais aussi sur les tissus.

Biedl pratique une injection de sérum isotonique : les tissus ne retiennent pas l'eau ; s'il injecte de l'extrait hypophysaire, les tissus ne retiennent pas l'eau. L'auteur conclut à l'influence directe de l'extrait hypophysaire sur la régulation osmotique des tissus.

En 1920, Houssay, Galan et Negrète : injection intra-veineuse de 1 cc. chez le chien et le lapin chloralosés : constriction rénale, oligurie, puis au bout de 5 à 30 minutes :

dilatation marquée avec diurèse, celle-ci précédant celle-là ; les auteurs concluent que les extraits hypoplupaires donnent *a*) chez le lapin : de l'oligurie immédiate ; *b*) chez le chien : oligurie immédiate qui reste sans effet en général sur la diurèse par 24 heures ; cependant cette quantité a pu être diminuée dans quelques cas.

« L'extrait hypoplupaire entrave la diurèse produite par ingestion d'eau, vraisemblablement en ralentissant l'absorption de cette dernière ».

En 1922, Beco, de Liège, conclut de ses recherches expérimentales que comme l'adrénaline, mais avec une puissance moindre, la pituitrine ralentit le cœur par augmentation du tonus du vague, relève la tension artérielle par action constrictive au niveau des capillaires et est oligurique par le même mécanisme.

En résumé, sauf pour Œhme, l'action oligurique des extraits du lobe postérieur d'hypophyse est admise par tous les auteurs à l'heure actuelle et démontrée par l'expérimentation ; parallèlement à ces recherches physiologiques les cliniciens ont essayé des injections d'extrait de lobe postérieur sur des diabétiques insipides, comme nous le verrons plus loin.

CHAPITRE III

Symptomatologie

La description clinique du diabète insipide tient en deux mots : le malade urine et boit en quantités exagérées.

Début. — Le début est généralement brusque ; la polyurie atteint d'emblée la valeur qu'elle gardera par la suite.

On a beaucoup discuté pour savoir quel était le fait primitif: la polydipsie ou la polyurie ? Tandis qu'à la suite des expérimentateurs comme Camus et Roussy, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître la polyurie comme marquant le début de l'affection, d'autres auteurs comme Achard ou Mayer, conformément à l'opinion de Bailey et Bremer, voient dans certains cas de diabète insipide la soif représenter le premier symptôme.

Les malades ont parfois noté la soif d'abord; mais comme le font remarquer Souques, Alajouanine et J. Lermoyez, la soif est un phénomène plus gênant et qui frappe davantage le malade.

Valeur de la polyurie. — Il s'agit, en général, de très fortes polyuries, les plus élevées que l'on puisse noter en pathologie humaine, présentant leur maximum pendant la nuit. La moyenne est de 7 à 8 l. comme dans notre obs. I ; Achard a retrouvé dans la littérature médicale des polyuries véritablement colossales :

Obs. de Pidoux : 45 l. par jour.

Obs. de Vierordt : enfant de 13 kg., 200 ; polyurie de 12 l. 3.

Obs. de Van der Heyden : enfant de 9 kg., 500 ; polyurie de 7 l. 5 à 9 l. 5.

Les urines. — Elles sont pâles, peu chargées, sans saveur, peu acides. Leur densité n'est que de 1.001 à 1.010. Leur point cryoscopique est de 0°26 à 0°36. L'excrétion des matériaux solides en 24 heures est sensiblement normale.

Nous avons déjà vu que Camus, Gournay et Fiterre croient à une diminution de l'acide urique et une augmentation des bases puriques.

Le sang. — Pour Meyer, il y aurait une hyperchlorurémie provoquant la soif et la polyurie ; la privation de boissons amènerait une concentration de la masse du sang et un abaissement de poids.

L'hydrémie de notre malade n° II est normale (74,7 %) même pendant le traitement rétro-pituitaire.

Le point cryoscopique du sang est normal.

L'albumine conserve ses rapports ordinaires (Ambard).

Enfin, selon Meyer, on noterait une lymphocytose caractéristique des tumeurs hypophysaires.

Dans son observation de 1912, Meyer note une lymphocytose de 54 % qu'il aurait déjà trouvée dans deux cas analogues.

Hypersomnie. — Salmon, de Forence, établit la théorie hypophysaire du sommeil. Il tente d'établir que la narcolepsie des néoplasies basilaires est liée à l'altération de l'hypophyse qui contiendrait une hormone hypnogène. Comme le font remarquer Claude et Lhermitte, cette hypothèse est bien fragile et ne repose sur aucune base expérmentale.

Ces auteurs rapportent au contraire l'hypersomnie des affections dites hypophysaires au tuber. Salmon défend son opinion et se base sur 100 cas personnels où une tumeur hypophysaire coïncide avec de l'hypersomnie et sur les observations de Harris et Graham, Williams, Eason, Dana, Citelli, etc.

La narcolepsie est assez fréquemment notée au cours du diabète insipide :

Obs. de Urechia et Rusdea.

Obs. de Foix, Alajouanine et Dauptain.

L'examen des yeux devra toujours être pratiqué dans un cas de diabète insipide.

En effet, l'hypophyse, la région infudibulo-tubérienne et le chiasma optique affectent des rapports si étroits qu'ils réagissent souvent les uns sur les autres.

D'autre part deux des principaux facteurs étiologiques du diabète insipide: la syphilis et l'encéphalite épidermique sont bien connues pour leur prédilection pour la

base du cerveau ; on comprend facilement qu'elles y atteignent les voies et les nerfs oculaires.

On recherchera toujours l'hémianopsie bi-temporale, notée si fréquemment au cours du diabète insipide par Krause qui, sur 34 cas d'hémianopsie bi-temporale, a vu 7 diabètes insipides ; Spanbock et Steinhaus qui comptent 11 cas de diabète insipide sur 50 hémianopsies bi-temporales ; la même association est notée dans les observations d' Oppenheim, Meyer, Foix, Alajouanine et Dauptain, Claude et Lhermitte.

Des stigmates de syphilis oculaire ont été souvent observés : signe d'Argyll-Robertson (obs. de Ricaldoni, de Babonnex, Hutinel et Azerad) ; inégalité et déformations pupillaires (obs. de Foix, Alajouanine et Dauptain, de Babonneix, Hutinel et Azerad, de Français et Magnol ; diminution de l'acuité visuelle, rétrécissement du champ (obs. III, thèse Mandroux, Achard) ; kératite interstitielle, ptosis, nystagmus (obs. de Marcel Labbé); paralysies oculaires (obs. de Français et Magnol : syndrome de Parinaud).

L'amblyopie peut être le fait de la syphilis, comme le malade de Claude et Lhermitte, ou de l'encéphalite épidémique comme dans le cas de Bénard.

Pour éliminer une tumeur hypophysaire ou pour en déceler une qui pourrait agir par compression de l'hypothalamus, on pratiquera systématiquement une radiographie dans tous les cas de diabète insipide ; on sait qu'un tumeur hypophysaire de quelqu'importance détermine un élargissement de la selle turcique et une usure

de la lame quadrilatère et des apophyses clinoïdes postérieures.

Métabolisme basal. — Le métabolisme basal a été bien étudié dans les affections hypophysaires et paraphypophysaires par Marcel Labbé, Stévenin et Ludo, Van Bogaert.

Le métabolisme basal est normal dans le diabète insipide, « ce qui n'étonne pas puisqu'il est extra-hypophysaire », disent ces auteurs, confirmant les résultats de Means, Kay, Borck et Williard, et Maranon. D'ailleurs, les lésions hypophysaires paraissent influencer moins le métabolisme basal que les lésions thyroïdiennes : cependant dans la majorité des obésités avec insuffisance génitale, le métabolisme basal est diminué.

Formes associées. (V. aux conceptions pathogéniques).

Evolution. — Pronostic. — Le pronostic du diabète insipide n'est pas grave : l'affection est compatible avec une longue existence.

Le pronostic dépendra naturellement de l'étiologie (accidents, toujours possibles, d'une syphilis en évolution) et du traitement suivi, en cas de syphilis également.

Complications. — Peu nombreuses et peu graves, les complications sont dues soit à une trop grande absorption de liquide (dyspepsie, dilatation gastrique), soit à la déshydratation (amaigrissement, sécheresse de la peau et des muqueuses, prurit, eczéma).

CHAPITRE IV

Etiologie

Sexe. — Plutôt masculin d'après les auteurs.

Age. — Le plus souvent entre 20 et 40 ans ; cependant Roussy l'a vu à 69 ans ; Maranon en cite 13 cas entre 13 et 20 ans ; Newmarck un cas à 14 ans ; Lereboullet et Boulanger-Pilet, à 6 ans ; Variot, à 17 mois ; Boya-Kay a publié un cas de syndrome adiposo-génital avec polyurie chez un enfant de 9 mois ; Delafield et Rachel un cas de diabète insipide chez un enfant de 6 mois.

Hérédité. — On connaît des cas de diabète insipide familial. Nous citerons avec Achard les cas de Debray (deux frères et deux sœurs) ; Héré (trois frères) ; Weill (famille Schwartz, qui sur 78 membres, comprend 23 polyuriques).

Le diabète insipide peut survenir soit au cours d'affections aiguës, et il faut faire une place à part à l'encéphalite léthargique, en raison de l'argument pathogénique qu'elle apporte, soit au cours d'affections chroniques

comme la syphilis, la tuberculose et le cancer ; il peut être enfin le fait d'un traumatisme crânien.

Le diabète insipide au cours des affections aiguës. — Garrigue, Debost, Stoupy l'observent dans la fièvre typhoïde.

Ausset, en 1889, cite un cas de diabète insipide chez un enfant au cours d'une gastro-entérite.

Lacroix, en 1904, étudie les rapports du diabète insipide et des infections : fièvre typhoïde, gastro-entérite, grippe, coqueluche, oreillons, diphtérie, rougeole, scarlatine.

Catola, de Florence, a vu une polyurie de 4 à 5 l. apparaître dès les premiers jours d'une diphtérie.

Achard en a vu un cas à la suite d'un ictère infectieux.

P. Marie et Trétiakoff font remarquer avec juste raison que l'encéphalite épidémique ne touche pas à l'hypophyse et qu'elle a laissé comme séquelles des diabètes insipides : l'on sait par ailleurs la prédilection de l'ultra-virus pour la base du cerveau ; d'où l'intérêt pathogénique des observations suivantes:

Briand et Rouquier : Malade de 30 ans ; température, mouvements spasmodiques de type myoclonique ; anxiété, logorrhée, agitation, insomnie.

Hyperglycorachie.

Polyurie de 5 l. 260 persistant au bout de 2 mois.

Dopter, en présentant l'observation précédente, cite un cas de polyurie transitoire de 2 l. 5 à 3 l., ayant duré 8 jours dans une encéphalite à forme algique.

Briand : polyurie de 20 l. à la suite d'une encéphalite épidémique, ayant persisté pendant 140 jours.

Hoke : Polyurie de 8 à 10 l. consécutive à une encéphalite épidémique, tombée à 3 l., après usage de pituglandol.

Gosset et Gutmann : Polyurie de 10 l. pendant 10 jours.

Bénard : 9 décembre 1921 : Homme de 21 ans. Hyper et insomnie. Hoquet, secousses myocloniques, catatonie, hyperhydrose des membres inférieurs.

Examen des yeux : Amblyapie, perte des mouvements de la convergence.

Tous ces signes s'améliorent en quelques jours, quand s'installe une polyurie d'une valeur de 20 l. ; pas de glucose.

2 périodes : 1° 11 décembre-1er février : Action des extraits hypophysaires ; pas d'action psychothérapique.

2° 1er février-23 mars: 10 à 13 l., influence de la psychothérapie qui guérit le malade ; celui-ci est suivi pendant 140 jours.

Tout se passe, disent les auteurs, comme si la polyurie, d'abord organique, était devenue fonctionnelle.

Urechia et Ruedea : Enfant de 13 ans. En novembre 1919 : mouvements fébriles, léthargie et dépression durant 6 mois; puis insomnie, état hypomaniaque ; 18 mois après : diabète insipide. Pituitrine : 0 gr. 01 ; la polyurie est réduite à 3 l. et 2 c. 8 ; on cesse pendant deux jours, elle remonte à 5 l 2.

Signorelli : Diabète insipide ayant évolué en toute indépendance de troubles sympathiques coexistants, et qui a été rebelle à la pituitrine.

Néoplasies et Métastases. — Le diabète insipide est fréquemment dû à une tumeur se développant aux dépens de la région hypophyso-infundibulaire ou du chiasma

ou représentant une métastase d'un cancer à distance (très grande fréquence des cancers du sein).

1) Tumeurs primitives. — Les tumeurs de la région chiasmatique et leur coïncidence avec le diabète insipide, ont été signalées depuis longtemps, comme nous l'avons vu,

par Oppenheim : Fortes polydipsie et polyurie, puis hémianopsie.
Diurèse : 6 à 12 l.
Autopsie : tumeur gommeuse dans le voisinage du chiasma, entre celui-ci et la base du cerveau.

Krux qui note en 1894, 7 cas de diabète insipide sur 34 cas d'hémanopsie bi-temporale.

Spanbock et Steinhaus comptent en 1898, 11 diabètes insipides sur 50 hémianopsies bi-temporales.

Rssenhaupt, en 1903 : Fièvre et forte soif.
Polyurie de 1 l. 5 à 7 l.
Autopsie : Sarcome du lobe antérieur de l'hypophyse ; tumeur semblable au corps thyroïde.
L'intégrité du tuber n'a pas été vérifiée.

Claude et Lhermitte, en 1917 : Homme de 25 ans, syphilitique ; diabète insipide de 2 l. à 2 l. 900.
Autopsie : Tumeur rétro-chiasmatique laissant intacte l'hypophyse, développée aux dépens du 3e ventricule.

Finkelnburg, en 1910 : Diabète insipide et troubles oculaires déterminés par une tumeur kystique au 3e ventricule, entre le chiasma et l'hypophyse.

2) Métastases dans les observations de

Jona : Femme atteinte de cancer du sein ; diabète insipide.
Autopsie : Noyau cancéreux localisé au lobe postérieur de l'hypophyse.

Simmonds, en 1913 : Femme de 37 ans ; il y a trois mois, extirpation d'un cancer du sein ; nombreuses métastases entre autres de l'hypophyse ; en même temps diabète insipide : 10 à 20 l.
Autopsie : Noyau cancéreux du lobe postérieur de l'hypophyse.

Römer, en 1913 : Enfant de 9 ans.
Polyurie de 10 à 11 l.
Autopsie : Tumeur de la base intéressant le lobe postérieur et l'infundibulum.

Berblinger, Meyenburg, Sekiguki citent des cas de cancer au sein suivie de polyurie.

Maranon, en 1920 : *obs.* 28 : Femme de 31 ans ; cancer au sein avec nombreuses métastases dans différents organes.
Céphalée.
Polyurie : 5 à 6 l. les derniers mois.
Obs. 21 : Homme, 61 ans, cancer de l'estomac dans les derniers mois de sa vie.
Céphalée, somnolence, perte de poids.
Polyurie : 8 à 9 l.

Syphilis. — Fournier et Lancereaux attirent les premiers l'attention sur les localisations dites hypophysaires de la syphilis.

Depuis les observations se sont multipliées de syphilomes de la région hypophyso-infundibulo-tubérienne, de méningites syphilitiques de la base, et de tabès compliqué, accompagnés de diabète insipide, souvent en-

tourés d'un cortège de signes cliniques et sérologiques de syphilis.

Spanbock et Steinhaus, en 1912 : Femme syphilitique. Polyurie, polydipsie. Diurèse : 6 à 7 l.
2 mois plus tard : hémianopsie chiasmatique.
La polyurie est ramenée à 2 l. par un traitement mercurial et ioduré.

Oppenheim, en 1912 :
1re *obs.* — Forte polydipsie et polyurie hémianopsie.
Diurèse : 6 à 12 l.
Autopsie : Tumeur gommeuse dans le voisinage du chiasma, entre celui-ci et la base du cerveau.
2e *obs.* — Diabète insipide et hémianopsie bi-temporéale.
Autopsie : Méningite gommeuse du chiasma.

Carnot et Dumont (1912) : Homme. Adiposité de type féminin. Faciès eunuchroïde. Atrophie testiculaire double. Impuissance.
Lenteur de la parole et de l'idéation. Frilosité. Indifférence. Amblyopie.
Urines : 2 l. 5 à 4 l.
R. B. W dans le sang : +
R. B. W. dans le L. C. R. : —
L'amblyopie est guérie par le traitement spécifique.
Radio : Pas d'agrandissement de la selle turcique.
Epaisissement des apophyses clinoïdes postérieures.
Elargissement considérables des sinus.

Sourdel (1912), Obs. VII : Sujet syphilitique ; obésité à type féminin ; polyurie, polydipsie.

Farini (1913). Femme de 23 ans ; depuis 4 mois, polyurie de 5 à 6 l.
R. B. W. : +.

Traitement par l'extrait d'hypophyse : la polyurie s'abaisse à 2 l. 5 et 2 l.

Laignel-Lavastine (1914) : Femme syphilitique de 26 ans.
Diabète insipide depuis un an : 23 l. par jour. 6 injections de Novar de 0 fr. 30 à 0 gr. 40 ramènent la polyurie à 5 l.
La poudre d'hypophyse, prise à raison de 0 gr. 20 *pro die* est restée sans effet.

Claude et Lhermitte (1917) : 18 septembre 1916. Mécanicien de 25 ans ; chancre il y a 5 ans.
Asthénie, anorexie, amaigrissement.
Polydipsie, polyurie : 2 l. à 2 l. 9.
Amblyopie.
P. L. : liquide clair, hypertendu, 22 au Claude.
Albumine : 0,56.
Lympho : nombreux.
Examen ophtalmologique (M. Canconnet).
Hémianapsie bi-temporale.
Pupilles droite et gauche décolorées dans le segment nasal.
Réflexe pupillaire O. G. à peine perceptible.
Réflexe pupillaire O. D. diminué.
On porte le diagnostic de méningite gommeuse basilaire intéressant le chiasma et la région du tuber.
2 octobre : Médication anti-syphilitique.
10 octobre : Arythmie, dysarthrie ; on suspend le traitement.
13 octobre : Narcolepsie.
26 novembre : Phénomènes cardio-vasculaires, pouls 136, affaiblissement des bruits du cœur.
30 novembre : Amaurose complète.
26 décembre : Délire confusionnel avec onirisme ; fréquentes attaques de narcolepsie.
17 février : Mort par suite d'une tuberculose à forme broncho-pneumonique.
Autopsie : Tumeur épithéliale kystique développée aux dépens des revêtements du 3e ventricule.
L'hypophyse est intacte.

Maranon (1920)

Obs. 19 : Homme de 37 ans. Aspect acromégale à partir de la puberté.

A 17 ans : Syphilis mal traitée.

A 20 ans : Gomme de la jambe suivie de soif et polyurie (7 à 8 l.) ; tous ces symptômes disparaissant par le traitement spécifique.

Radiographie : Selle turcique augmentée dans toutes ses dimensions.

Lerebouillet (1917) : Homme qui, quelques années après avoir contracté la syphilis, présente des troubles nerveux graves, pris pour une P. G.

Rhinite ulcéreuse tertiaire.

Infantilisme régressif, physique et psychique.

Modifications de la selle turcique.

Polyurie : 15 l.

Lerebouillet, Mouzou et Cathala en 1920 : Malade déjà présenté à la S. N. en 1917 (7 juin 1917, p. 493).

Père syphilitique (Maladie de Hodgson, Argyll R.B.W. +).

1917 : Infantile pur avec arrêt de développement génital puis obésité.

L. C. R. : Sympholytose.

Né en 1894 ; en 1907 : ralentissement de la croissance et du développement.

1911 : Céphalée, vomissements, diplopie ; baisse de l'acuité visuelle, temporairement améliorée par le traitement iodo-mercurial.

1914 : Examen des yeux (Rochon-Duvigneaud). Cécité O. D.; hémianopsie temporale O. G.

1917 : (23 ans), infantile pur par arrêt de développement ; expression enfantine et égarée ; l'obésité de 1914 s'est atténuée, mais il persiste un manque de relief musculaire ; absence de poils poliens et axellaires. Organes génitaux atrophiés ; fonctions génitales nulles. Puis adipose : le malade passe de 51 kg. 5 à 60 kg.

1919 : Cécité complète ; abolition des reflexes photo-moteurs.

Radiographie : 1917 : normale.

1919 (Maingot) Calcification dans le plan des clinoïdes.

P. L. : 1914 : Hypertension.

Hyperalbuminose.

Lymphocytose : 3,5 (cellule de Mageotte).

1917 : Hypertension : 60 au Claude.

Albumine : 0 gr. 60.

Lympho : 12.

1918 : Hyperalbuminose.

1919 : Albumine : 0.80.

Glucose : 0,97.

Lympho : 7.

La polyurie n'est pas une polyurie vraie pour les auteurs ; cependant oscillant entre 1 l. 5 et 2 l. 5, elle atteint parfois, exceptionnellement il est vrai, 3 l. Ni sucre, ni albumine.

La polyurie n'est pas modifiée par les extraits hypophysaines.

28 mai 1920 : Somnolence, continence d'urine.

R. B. W. + Dans le L. C. R.

7 juillet : Coma.

8 juillet : Mort.

Autopsie : Tumeur saillante de l'espace interpidimentaire, empiètant sur le chiasme en avant, recouvrant les bandelettes optiques, repoussant en arrière les pédoncules cérébraux.

Tumeur kystique circonscrite sur sa face gauche par une lame calcaire qui s'étale sur le chiasma et comprime la tige pituitaire.

Hypophyse normale.

Il s'agit probablement d'une production née aux dépens des plexus choroïdiens ou des parois du 3e ventricule et bourgeonnant dans sa cavité.

Histologie : Epithélioma papillaire du 3e ventricule. Toutes les glandes endocrines sont normales et en activité.

Lhérmite (1922). Sujet syphilitique.
Tabès. Aortite.
Polyurie : 4 l. 5.
R. B. W. dans le sang : +
P. L. : R. B. W +.
Albumine : 0 gr. 40.
Lymphocytes : 856.
La P. L. abaisse le diurèse à 2 l.
Autopsie : Méningite spécifique basilaire avec intégrité de l'hypophyse.

Marcel Labbé : Homme de 26 ans présentant une polyurie de 3 à 4 l.
R. B. W dans le sang et le C. C. R. : négative.
On conclut cependant à l'origine syphilitique de l'affection en raison des signes suivants : Taie au centre de la cornée droite, ptosis de la paupière droite, mystagmus externe, vertiges, névralgie de la III[e] paire et névralgie intercostale, exagération au réflexe oculo-cardiaque.
Radiographie : Selle turcique irrégulière et présentant une légère dilatation avec destruction de l'apophyse clinoïde postérieure.
L'extrait hyphysaire administré pendant 3 jours ne donne pas de résultats.
Les injections de Novar (0 gr. 15 puis 0 gr. 30) tous les deux jours, font tomber la diurèse à 3 l. 5, puis 2 l., 1 l. 5 et 12.
L'action du Novar est ici élective et concluante.

Foix, Alajouanine et Druptain (1922) : Femme de 59 ans, présentant une polyurie de 6 l. par jour.
Céphalée.
Examen ophtalmologique : Hémianopsie bi-temporale. Pupilles déformées et inégales (O. D. > O. G).
Diminution de l'acuité auditive.
Narcolepsie.
R. B. W. dans le sang +.

Inj. de rétro-pituitrine : action remarquable mais temporaire sur la polyurie.

La malade est mise au traitement antisyphilitique (cyanure de hg tous les deux jours).

Gilbert, Villaret, Saint-Girons : Femme de 31 ans.

Diabète insipide depuis 6 ans : 8 à 12 l. par jour.

Hémiparésie de nature organique, séquelle d'une hémiplégie accompagnée d'ictus puis d'aphasie transitoire.

R. B. W. dans le sang : négative.

R. B. W. dans le L. C. R. : faiblement +. (Pas d'anomalies chimiques ni cytologiques dans le L. C. R.).

L'opathérapie hypophysaire a une action oligurique remarquable (la diurèse tombe de 10 l. à 0 l. 914).

Le traitement antisyphilitique (cyanure de hq et narcarsénobenzol) n'a pas eu d'effet sur la polyurie.

Babonneix, J. Hutinel, Azerad (1924) : 2 juillet 1923 : Malade de 42 ans. Récidive de cancer au sein opéré en août 1921 ; entre pour épistaxis. Août 1922 : vertige, perte de connaissance, épistaxis ; au même moment, polyurie : 3 à 5 l. ; hémoptysie.

Etat actuel :

Cœur : Tuméfaction de la région aortique.

Double souffle dont le maximum siège dans le premier espace intercostal droit.

TA : 23-10.

Radio : Ombre aortique élargie.

Poumons : MV < à gauche ; léger souffle respiratoire avec bronchophonie.

Foie : Perceptible et douloureux.

Reins : Rein droit perceptible et douloureux.

Urines : 3 à 5 l.

Ni sucre, ni albumine.

Urée : 14 gr. 69.

Chlorures : 12 gr. 55.

Constante d'Ambard : 0,43.

Acide urique : 0 gr. 02 par litre.

Système nerveux :

Réflexes rotuliens et achilléens diminués à la face interne de la jambe gauche, cicatrice blanchâtre, entourée d'une zone pigmentée brunâtre.

Examen des yeux : Inégalité pupillaire (O D < O G).

Signe d'Argyll.

P. L. : Pas d'hypertension du L. C. R.

Albumine : 0 gr. 50.

Lympho : 185.

R. B. W. dans le sang : fortement +.

Urée sanguine : 0.51.

Injection de 1 cc. de rétropituitrine : augmentation inconstante des urines, pâleur, nausées.

Autopsie : Cancer pleuro-pulmonaire avec métastases hépatiques.

Epaississement des méninges basilaires formant un voile opalin sur l'espace opto-pédonculaire.

Hypophyse macroscopiquement intacte.

Etude histologique : Lepto-méningite basilaire.

Hypophyse normale.

Tige hypophysaire : infiltrations lymphoïdes, périvasculaires et scléroses vasculaires.

Sclérose névroglique diffuse.

Infundibulum : infiltrations vasculaires lymphoïdes.

Tuber cinereum : mêmes lésions vasculaires que l'infundibulum et la tige hypophysaire.

Noyaux propres : cellules réduites de taille et dans lesquelles toute formation cytoplasmique a disparu.

Mandroux (Obs. I).

Femme de 30 ans ayant de la céphalée et de l'aménorrhée.

Polyurie : 4 l.

R. B. W. dans le sang +.

Guérison de l'aménorrhée et de la polyurie par l'injection quotidienne 0 gr. 05 aeritropituitrine par jour pendant dix jours.

Puis obésité.
Traitement antisyphilitique négativant le R. B. W.

Mandroux (1924) (Obs. III) : Malade de 15 ans.
Polyurie : 3 l.
Céphalée, vomissements.
Examen des yeux : Diminution de l'acuité visuelle.
Rétrécissement du champ.
Radiographie : Selle tracique déformée.
Agrandissement du diamètre.
Antéro-postérieur.
R. B. W. + dans le L. C. R.
La rétro-pituitrine n'a pas d'effet.
Le traitement anti-syphilitique amène la guérison.

Ricaldoni (1922).
Signe infantilisme d'Argyll-Robertson.
Diabète insipide : 2 l. 5 à 4 l. et exceptionnellemnt 5 l.
L. C. R. : R. B. W. : 0.
Lympho : 60.
Autopsie : Lésions hémorragiques du lobe antérieur ; de plus quelques foyers d'infiltration lymphoïde du lobe postérieur ; pas d'infiltration néoplasique.

Borde Obs. I. (Service du Professeur Carnot).
Novembre 1924. — Homme de 36 ans ; syphilis en 1917 ; paludisme en 1919.
Il y a 10 mois : fièvre céphalalgie, photophobie, état durant 8 jours : encéphalite ? méningite ?
Reste asthénique, polydipsique et polyurique (6 l. par jour).
Le traitement au cyanure de Hg ne l'a pas amélioré.
Aspect glabre, peau épaisse, adiposité de la racine des membres et de la région sus-pubienne.
Petitesse de la verge, atrophie testiculaire. tous symptômes apparus depuis l'épisode aigu que le malade décrit.
Apathie, indifférence, adiation lente.
Rien au point de vue hypophysaire et veineux.

R. B. W. négative dans le sang et le L. C. R.

Mis au traitement par le rétro-pituitrine : 1 cc. ramène le diurèse à 2 l. 75 et 2 l. 25 ; durée d'action : 20 heures.

½ cc. semble une dose insuffisante : 3 l. 750.

19, 20 et 21 décembre : grippe.

O : 39, 40°2 ; la courbe des urines croît ou décroît d'une façon inversement proportionnelle à celle de la température.

François et Magnol (1923).

Femme de 47 ans ; paralysie de l'élévation et de l'abaissement des globes oculaires ; paralysie incomplète de la convergence.

Pupilles déformées ; droite ovalaire.

Réflexes photo-moteurs abolis.

Pas de signes de la série tabétique.

Polyurie : 4 l.

P. L. : diminue la diurèse (1 l. 5) qui remonte au bout de 6 jours.

Extraits hypophysaires : diminuent la polyurie de façon transitoire.

L. C. R. : Pression 16 au Claude.

Lymphocytose : 0.

R. B. W. : faiblement +.

Diagnostic : Méningite basilaire de l'espèce opto-pédonculaire, plus lésion d'origine vasculaire intéressant la calotte du pédoncule cérébral au voisinage des noyaux de la III^e^ paire.

Achard (1925).

Homme de 37 ans ; épileptique depuis 1917 ; Polyurie de 10 à 12 l. déjà constatée à l'Hôtel-Dieu en 1921.

Examen des yeux : Rétrécissement concentrique. Dyschromatopsie consistant en un scotome central pour le vert, signes de névrite rétro-bulbaire.

R. B. W. dans le sang : + en 1922 ; depuis, une fois faiblement +, une fois négative.

Diagnostic : Lésion syphilitique de la base du crâne avec atteinte des noyaux tubériens.

Echec de la médication hypophysaire.
Enfin, notre malade n° II est également syphilitique.

Tuberculomes, Méningites tuberculeuses, aiguës et hydrocéphalies

On trouve souvent des cas de diabète insipide au cours des méningites s'accompagnant d'hydrocéphalie et agissant par distension du 3e ventricule.

Hagenbach en 1882.
Fillette de 4 ans et demi.
Méningite tuberculeuse.
Polyurie de 3 à 7 l.
Autopsie : Tubercule caséifié de l'infundibulum.
Hypophyse macroscopiquement indemne.
Hanshalter et Lucien en 1908.
Fillette de 6 ans et demi.
Diabète insipide.
Tuberculose de l'hypophyse.
Cherry en 1919, publie un cas d'hydrocéphalie s'accompagnant de polyurie permanente.

Meyenburg et Masson en 1916 : Diabète insipide. Infiltration tuberculeuse du chiasma et de la tige infundibulaire ; destruction du lobe postérieur et de la pars intermedia de l'hypophyse.

Fodor et Jankowich, en 1919 : sujet de 32 ans.
Polyurie de 8 à 10 l.
Paralysie des oculo-moteurs.
Autopsie : Lésions tuberculeuses des méninges basilaires, étendues à l'espace opto-pédonculaire ; les oculo-moteurs (IIIe et IVe paires) sont englobées dans un épaississement gommeux ; infundibulum en voie de caséification. L'hypophyse ne présente qu'une légère atrophie.
Les auteurs concluent cependant à l'origine hypophysaire

de l'affection. Lhermitte parle à juste titre d'interprétation forcée.

Camus-Roussy-Le Grand (1922) : Diabète insipide de 7-8 l. et encéphalite au cours d'une arthrite tuberculeuse du genou.

Traumatismes

Kahler, en 1885, réunit 24 cas de diabète insipide ayant succédé à un traumatisme crânien.

Charcot, cité par Achard, observe un diabète insipide à la suite d'un traumatisme crânien, durant depuis 4 ans. Mosler a vu dans les mêmes conditions un diabète insipide durant depuis 14 ans.

Frank, en 1910 : Homme de 37 ans.
Epileptique.
Tentative de suicide : 2 balles de revolver dans la tempe droite
Polyurie de 6 à 7 l.
Frigidité sexuelle.
Une des balles est dans l'écorce cérébrale, l'autre sur la ligne médiane à la partie moyenne et inférieure de la selle turcique.
L'auteur conclut à l'origine hypophysaire des troubles consécutifs ; nous discuterons son obervation au chapitre des conceptions pathogéniques.

Redslob, en 1912 : Fillette de 14 ans ; chute sur le front ; perte de sang par le nez et les oreilles.
Hémianopsie bi-temporale.
Polyurie : 3 l. 4 à 4 l. 1.
Graham, en 1917 : Diabète insipide consécutif à une blessure par balle de fusil ayant pénétré dans le crâne.

Maranon et Pintos, en 1916 :

Garçon de 13 ans, blessé par une balle au front.

Quelques mois après : polyurie de 6 à 7 l. ; frilosité, surcharge adipeuse abdominale, atrophie et régression testiculaires.

Autopsie : Le projectile a traversé le corps calleux, le 3e ventricule, et est venu se loger dans l'infundibulum. Section de la tige pituitaire. Intégrité apparente de l'hypophyse.

Histologie : Destruction des fibres nerveuses du lobe postérieur.

Maranon (1920).

Obs 17 : Garçon de 16 ans ; traumatisme violent sur la tête ; polyurie de 18 l.

Obs. 18 : Homme de 40 ans ; traumatisme cérébral ; polyurie de 14 à 16 l. et tendance à l'adiposité et au vertige.

Reverchon et Worms, en 1921 :

Fracture du crâne.

Polydipsie, polyurie.

Troubles nerveux portant des deux côtés sur les Ve, VIe et VIIe paires de nerfs crâniens.

Anémie intense, asthénie, hypotension, puérilisme, apathie.

Autopsie : Hypophyse réduite à un noyau fibreux.

Roussy, Mlle Lévy et Gournay, en 1925.

Jeune homme de 25 ans.

Polyurie et polydipsie considérables 3, 4 jours après un choc violent sur la tête au cours d'un match de boxe, suivi de perte de connaissance et état confusionnel durant 2 jours.

Céphalée intense, puis polyurie : 10 l.

Système nerveux, yeux, radiographie : normaux.

R. B. W dans le sang : négative.

La P. L. n'a pu être faite.

Les auteurs concluent à l'existence d'une lésion hémorragique du malacéïque de la région tubérienne survenue à

la suite du traumatisme crânien, et font remarquer la rareté des faits de ce genre.

Divers

Enfin, M. le Professeur Marcel Labbé nous a dit avoir observé 2 cas à la suite de fulguration et 2 cas chez des malades atteints de troubles vasculaires; on conçoit, en effet, que des lésions des vaisseaux du tuber puissent amener une polyurie permanente.

Nous pouvons remarquer dès maintenant, et nous y reviendrons en discutant la pathogénie du diabète insipide, que les facteurs étiologiques que nous venons de passer en revue soient bien connus pour leur localisation à la base de l'encéphale, et nullement à l'hypophyse, ou aux glandes endocrines d'une façon plus générale.

CHAPITRE V

Traitement

SOMMAIRE

I. *Les extraits hypophysaires.*
   1) Observations thérapeutiques.
   2) Essai statistique.
      A) Totalisation des cas où la thérapeutique hypophysaire a été appliquée.
      B) Voies employées et préparations.
      C) Partie de la glande utilisée.
      D) Echecs de la médication hypophysaire
      E) Succès Oligurie.
      F) Durée.
      G) Dose nécessaire.
      H) Accoutumance.
      I) Dangers.
II. *Ponction lombaire.*
III. *Les substances médicamenteuses.*
IV. *Traitement anti-syphilitique*
   1) Succès.
   2) Echecs.
V. *Interprétation des résultats thérapeutiques.*
   1) Mécanisme de l'oligurie hypophysaire.
   2) L'action oligurique est-elle apothérapique ou pharmacodynamique ?

A) Action opothérapique pour les partisans de la théorie hypophysaire.
Résultats constants.
Dose spécifique.

B) Action pharmacodynamique pour les partisans de la théorie infundibulaire.
a) Valeur générale des extraits glandulaires.
b) Les extraits hypophysaires contiennent des substances médicamenteuses.
c) Ils agissent sur d'autres polyuries et chez le sujet normal.
d) L'oligurie s'obtient par d'autres traitements
e) Effet nul dans plusieurs cas de diabète insipide syphylitique ; succès de la médication spécifique.
f) Cas paradoxaux où l'action oligurique des extraits hypophysaires a manqué bien que le dysfonctionnement de l'hypophyse fût certain (acromégalie).

I. — LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

La thérapeutique hypophysaire du diabète insipide est la suite logique des travaux expérimentaux de Paulesco, Cushing, Biedl, Schaeffer, Dean Lewis, Mathews, qui, comme nous l'avons vu, attribuent cette affection à un dysfonctionnement de la glande pituitaire. Les recherches expérimentales ultérieures de Pentinalli et Quercia, Frank, Garnier et Schulmann, Maranon, Houssay, Bergé et Schulmann, Leschke, Motzfelat, Bield démontrent l'effet oligurique des extraits du lobe postérieur.

Observations thérapeutiques

Farini publie le premier succès thérapeutique par l'hypophyse le 11 septembre 1913.

Polyurie, 5-6 l. chez une syphilitique.

1 cc. de rétro-pituitrine, abaisse la diurèse à 2 l.

Insuccès de l'opium, de la belladone, de la strychnine, de l'adrénaline, du régime déchloruré, du traitement spécifique (calomel et iodure).

Test pithiatique : la rétro-pituitrine est remplacée à l'insu de la malade par de l'eau et la polyurie reparaît.

Van der Velden (1913). Fait baisser la polyurie de 5-6 l. à 4 l. pendant 24 heures à raison de 1 cc. par 24 heures.

Rœmer en 1914 : de 10-11 à 7 l. chez un enfant de 9 ans.

Lereboullet et Faure-Beaulieu utilisent les premiers en France la médication hypophysaire dans un cas de diabète insipide.

Jeune homme de 24 ans, infantile eunuchoïde depuis 10 ans ; chute des dents, éruption, selle turcique et yeux normaux.

Polyurie : 6 à 10 l.

Une injection quotidienne de 0 gr. 05 fait tomber la diurèse à 2 l., puis 1 l. 5 et 1 l.

L'effet oligurique dure 24 heures.

Les auteurs concluent à une action susbtitutive et non hormo-stimulante, s'opposant à celle plus durable du corps thyroïde dans le myxoedème.

Bergé et Pagniez (1914). Femme de 24 ans ; débile intellectuelle ; diabète insipide depuis l'âge de 18 ans : 12-15 l.

1 cc. par 24 h. abaisse la diurèse à 9 l.

Il semble ici que les auteurs n'ont pas employé une dose suffisante pour ramener le diurèse à la normale.

Motzfeldt (1916). Trois femmes atteintes de diabète insipide dont l'une a une adiposité hypophysaire et l'autre un infantilisme, probablement hypophysaire.

Augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone, apathie, insomnie.

Action du lobe antérieur en injection : nulle.

Action du lobe postérieur en injection : diminue la quantité, augmente la concentration des urines.

Maranon et Pintos. Ingestion par la bouche pendant trois mois : effet nul.

En injection : 1 l. et moins ; augmentation de la densité.

Effet utile 24-48 h.

Les mêmes auteurs ont obtenu deux autres succès thérapeutiques et citent deux résultats semblables de Herrando et Lafora.

Germani (1917) : Jeune homme atteint dejuis 2 ans de diabète insipide à la suite d'une forte peur, polyurie : 6-7 l.

Pendant 20 jours, 1 cc. de rétropituïtrine par jour : la diurèse s'abaisse à 2 l.

La densité monte de 1.002-1.004 à 1.014.

Rentré chez lui, le malade aurait continué à prendre de l'hypophyse par la bouche et les urines auraient encore diminué en quantité.

Christie et Stewart (1917) : Femme de 31 ans ; Diabète insipide de 8 à 15 l.

Inections de rétro-pituitrine : 6 à 4 l.

Effet utile : 5-7 heures ; des doses doubles ont un effet plus durable.

Ingestion : effet nul.

Barker et Mosenthal (1917) : Femme de 30 ans. Diabète insipide : 11 l. et plus.

2 cc. de lobe postérieur et intermédiaire diminuent la polyurie ; la concentration redevient normale.

Parallèlement, la nervosité et le sommeil s'améliorent.

Barker et Mary Hodge avaient publié auparavant un cas analogue.

Kraemer (1917) : L'abaissement de la diurèse se maintient 7 jours à la suite de 32 cc. en 24 heures.

Steinberg (1917) : 6 injections de 0 cc. 5 à 1 cc. ramènent définitivement le diurèse à la normale.

Bergé et Schulmann (1918) : Diabète insipide chez une femme. Les injections d'hypophyse ramènent la diurèse à la normale.

Effet utile : première injection : 2-3 jours.

Injections suivantes : un nycthémère seulement.

Lereboullet (1919) : Fait remarquer que l'action oligurique n'est peut-être pas tout à fait constante. Il a eu un échec dans une polyurie post-typhique peut-être pithiatique.

Maranon (1920 et 1922) : sur 32 malades atteints de diabète insipide, l'auteur expérimente 19 fois la thérapeutique hypophysaire ; sauf 2 cas (observat. I : dystrophie, adiposo-génitale et diabète insipide, et observat. XXIV., Maladie de Graves avec acromégalie légère et diabète insipide), il a toujours obtenu des succès thérapeutiques.

Il conclut à l'action spécifique de la rétro-pituitrine.

Flandin, Huber, Debray (1920) : Malade obèse ; diabète insipide : 14 l.

1 cc. de rétro-pituitrine par 24 heures pendant deux fois 5 jours, réduit la diurèse à 6 l.

Effet utile : 6 heures.

1 cc. est plus actif que 0 cc. 5.

Urechia et Dersca (1922) : Diabète insipide amélioré systématiquement et temporairement par des injections de pituitrine et de pituglandol.

La diminution de la polyurie est proportionnelle à la dose injectée.

A partir de 1922, les observations thérapeutiques se multiplient ; de nombreux cas ont été rapportés au Congrès neurologique de 1922.

Froment, Rebattu et Boulu (1922) : Diabète insipide remontant à 10 ans : 6 à 9 l.

Obésité : 100 kg.

Selle turcique normale.

Première injection de 1 cc. : 3 l. ; les injections ultérieures restent sans effet, bien que la dose eût été doublée.

Les auteurs concluent à une simple action pharmacodynamique des extraits hypophysaires sur la diurèse.

Camus, Roussy, Le Grand (1922) : Encéphalite au cours d'une arthrite tuberculeuse au genou.

Polyurie : 7-8 l.

La diurèse s'abaisse à 5 l. par la trétro-pituitrine, la fonction lombaire, la novocaïne et l'antipyrine.

Gilbert Villaret, Saint-Girons (1922) : de 8-12 l. à 0 l. 914, puis 1 l. 5, chez une syphlitique.

Effet utile : 24 h.

Le traitement spécifique et la P. L. sont restés sans effet sur la diurèse.

Roussy (1922) : Homme de 65 ans ,dont le diabète insipide remonte à plusieurs années.

Polyurie : 3-5 l.

Selle turcique et yeux normaux.

La polyurie est nettement diminuée par l'hypophyse.

Souques, Alajouanine et Lermoyez (1922) : Femme de 30 ans ; diabète insipide depuis 18 mois (10 à 18 l.).

Selle turcique et yeux normaux.

Pas de syphilis.

Extrait hypophysaire : ingestion : 0.

Injection : abaisse la diurèse à 1 l. 5.

Les auteurs ont fait 500 injections sans aucun trouble ni accoutumance.

Foix, Alajouanine et Douptain (1922) : Polyurie : 6 l.

Action remarquable et temporaire de la rétro-pituitrine : la diurèse s'abaisse à 1 l. 25 et 1 l. 5.

Effet utile : 24 h.

Urechia et Rusdea (1922) : de 5 l. 5 à 3 l., puis 2 l. 8 avec 1 centigramme de rétro-pituitrine soit 0 cc. 20.

Pierro Biffir (1922) : Cinq cas de diabète insipide. Deux de ces malades ayant une grippe avec température, la polyurie diminue en même temps que la densité augmente.

Injection de rétro-pituitrine :

Chez 3 malades : effet nul.

Chez 1 malade : effet peu marqué mais net.

Chez 2 malades : la diurèse est ramenée à son taux normal en 2 jours pendant 1 mois.

Lereboullet et Boulanger-Pilet (1923) : Enfant de 6 ans.

Diabète insipide : + de 5 l.

Aucun signe de la série hypophysaire de para-hypophysaire ; développement normal ; pas de syphilis.

Rétro-pituitrine : action immédiate et marquée : 1 l.

Mandroux (1924) : 3 observations thérapeutiques dans le service de son maître le Professeur Dénéchaud, d'Angers :

Obs. I : Guérison d'un diabète insipide de 4 l. avec aménorrhée chez une femme syphilitique par 10 injections de rétro-pituitrine en 10 jours (1 cc. par jour). Ingestion : 0.

Obs. II. : Jeune fille de 14 ans ; polyurie : 5 l. 5. Aménorrhée après apparition des règles ; pas de syphilis. Guérison par 18 injections de pituitrine maintenue depuis 4 ans.

Obs. III. : Jeune fille de 15 ans syphilique. Diabète insipide de 3 l.

La première injection a un action peu marquée ; la deuxième fait baisser un peu plus la diurèse.

Le P. L. la ramène à 800 gr.

Le traitement spécifique amène la guérison.

Achard (1925) n'obtient pas d'oligurie par la rétro-pituitrine dans un cas de diabète insipide syphilitique.

Enfin nous donnerons l'observation thérapeutique détaillée de trois malades qu'il nous a été donné de suivre dans le service de notre Maître M. le Professeur Marcel Labbé et qui font l'objet de ce travail.

Obs. I. — Marcel Labbé et Denoyelle (1925). Diabète insipide de 9 l. 625 chez une femme obèse de 119 kg, traitée par les extraits hypophysaires.

Action sur l'obésité : Nulle ; le poids augmente au contraire au début du traitement ; tout se passe comme si la malade faisait de la rétention tissulaire d'eau.

Le 17 nov. 1924 (avant tout traitement) : 119 kg.

Le 20 novembre 1924 (traitement par la rétropituitrine : 123 kg. 100.

Action sur la diurèse :

A) Injection : Oligurie nette de 9 l. 625 à — de 2 l.

Oligurie immédiate : la malade a son rythme urinaire maximum de 16 à 20 h. soir, pour cette période, les jours de mise en observation : 6 l. 200 ; 6 l. 200 ; 3 l. 550 et 3 l. 80. Le 19 novembre 1924, l'injection à 16 h. de 1 cc. de rétropituitrine Choay fait tomber la diurèse à 1 l. 750 pour la même période.

Le 20 novembre, première injection à 0 h. ; pas d'émission d'urine jusqu'à 8 h., ce qui n'avait jamais été observé auparavant chez cette malade.

Deuxième injection à 16 h. ; urines de la journée, 3 l. 250 (Taux minimum pendant la période d'observation : 7 l. 750 (7 novembre).

2 injections semblent insuffisantes pour ramener le diu-

rèse à son taux normal : 2 l. 250 (21 novembre) ; 2 l. 800 (22 novembre).

La diurèse normale (au-dessous de 2 l.) est obtenue de façon constante par 3 injections quotidiennes : 3 cc. ; 0 gr. 15 : 2 l. 450 (25 novembre) ; 1 l. 600 (26 novembre) ; 1 l. 400 (27 novembre) ; 2 l. (28 novembre) ; 2 l. 750 (29 novembre).

2 injections le 1er décembre la font baisser jusqu'à 4 l. 850.

3 injections quotidiennes sont nécessaires et suffisantes pour ramener la diurèse à son tour physiologique.

Ingestion : 18 décembre 1924 : 2 injections + 1 cachet de ½ lobe postérieur : 4 l. 750.

19 décembre : 2 injections et 2 cachets : 5 l. 750.

20 décembre : 2 injections et 3 cachets : 4 l.

L'oligurie hypophysaire ne se fait sentir que dans la mesure des injections ; l'ingestion est absolument indifférente sur la diurèse.

Extrait de lobe antérieur : 12 février 1925 : 2 injections de lobe postérieur + 1 injection de lobe antérieur : 5 l. 200.

L'addition de lobe antérieur n'ajoute donc rien à l'effet oligurique habituel de la rétro-pituitrine pour une dose donnée.

Obs. II. — Marcel Labbé et Azerad : Diabète insipide de 12 l. 9, chez un homme de 91 kg. 600 avant le début du traitement.

1) *Action de l'hypophyse sur le poids :* de 91 kg. 600 le poids passe à 91.100 et 91.200 les 2 et 3 avril 1925, premiers jours du traitement : 1 cc. ; et 92,700 et 92,500 les 4 et 5 avril, jours qui correspondent à 2 cc. de rétro-pituitrine et à un effet oligurique plus marqué.

2) *Action sur la polyurie.*

A) Injections. — Action remarquable de la rétro-pituitrine en injections. 1 cc. par 24 h. : 5 l. (2 mai) et 5 l. 250.

2 injections ramènent la diurèse à la normale. 3 l. 5 (4 mai) ; puis 1 l. 850 (5 mai) ; 1 l. 5 (6 mai).

B) Ingestion : 11 mai 1925 (2 comprimés) : 16 l.
12 mai 1925 (3 comprimés) : 15 l. 750.
13 mai 1925 (4 comprimés) : 14 l.

Fait paradoxal, la diurèse atteint un taux supérieur au taux habituel du malade non traité ; simple coïncidence, mais en tous cas aucun effet oligurique.

C) Prise. 23 mai (1 prise Choay :1 cc. : 0 gr. 5 : ½ lobe postérieur) : 9 l. 250.
24 mai : 2 prises : 7 l. 5.
25 mai : 3 prises : 5 l.
26 mai : 3 prises : 5 l. 5.

Les prises ont donc un effet oligurique certain, mais trois fois moindre que la même dose en injection (3 prises soit 1 lobe postérieur ½ agissent comme 1 injection, soit ½ lobe).

2) Essai statistique

A) *Totalisation des observations de thérapeutique dans le diabète insipide.*

74 cas.

B) *Voies employées et préparations.*

a) *Injection :* voie de beaucoup la plus employée et la plus active.

Pituitine (Park Davis et C°) emplyéo par Schaeffer.

Pituglandol (Hoffmann-Laroche) employée par Urechia et Dersca-Wolpe.

Post-hypophyse (Choay) : employée par presque tous les auteurs français : extrait délipoïde de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf ; 1 injection : 1 cc. : ½ lobe postérieur : 0 gr. 05 et glande.

Employée par Lereboullet, Marcel Labbé, Maranon, Souques, Foix, Froment, etc.

b) *Ingestion :* première voie employée ; on donnait de l'extrait sec. Total : 0 gr. 10 ; 0 gr. 30 et 0 gr. 50.

Enfant : 1/3 ou 1/4 de la dose.

On s'accorde généralement à reconnaître l'inefficacité de cette voie. Nous l'avons retrouvée dans *seize* observations.

Résultats + : Maranon et Pintos, Wolpe, Rees et Oelmstedt.

Résultats — : Laignel-Lavastine (0 gr. 30), Christie et Stewart, Rosenbloom, Maranon et Pintos, Maranon et Rosique, Souques, Alajouanine et Lermoyez, Gilbert, Villaret et Saint-Girons (0 gr. 20, 0 gr. 40 et 0 gr. 60), Bab, Marcel Labbé et Denoyelle, Marcel Labbé et Azerad.

c) *Prise nasale* : proposée par Cushing.

4 cas.

Blumgart : tamponnement ; oligurie d'une durée de 6 heures.

André et Lucie Choay : 1 prise : 1 cc. : $\frac{1}{2}$ lobe postérieur : 0 gr. 05 de glande. Pulvérisations.

Les auteurs concluent à une oligurie nette mais de moins longue durée que par voie sous-cutanée.

Borde (Obs. II, Malade de Lereboullet). Doses doubles ou triples nécessaires pour arriver aux mêmes résultats qu'avec l'injection.

M. Labbé et Azerad : effet 3 fois moindre que la même dose en injection.

d) *Voie sous-arachmoïdienne :* essayée par Maranon, qui ne la trouve pas plus active que la voie sous-cutanée.

c) *Lobeglandulaire utilisé*

a) *Extrait total :* Lereboullet et Faure-Beaulieu, 0 ; Laignel-Lavastine, 0 ; Wolpe, réduction ; Bab, 0 ; Souques, Alajouanine et Lermoyez, 0 ; Gilbert, Villaret et Saint-Girons, 0.

b) *Extrait de lobe antérieur :* Lereboullet et Faure-Beaulieu, 0 ; Motzfeldt, 0 (3 cas) ; M. Labbé et Denoyelle, 0.

c) *Extrait de lobe extérieur :* effet oligurique net et presque constant pour la majorité des auteurs.

D) *Echecs de la médication hypophysaire*

15 cas.

L'hypophyse n'a pas agi. Le traitement spécifique a agi. 3 cas. — Laignel-Lavastine, Marcel Labbé, Mandroux (Obs. III).

Autres cas où l'hypophyse est restée sans action. 9 cas. — Lereboullet, Mouzon et Cathala, Lereboullet, Maranon (Obs. I : Syndrome adiposo-génital + D. I.) ; Obs. XXIV (nul, Basedow + obésité + acromégalie + D. I.) ; M. Labbé et Langlois : acromégalie diabète ; Signorelli, Pierro Biffir (3 cas).

Effet insignifiant. 3 cas : Bergé et Pagniez de 12-15 à 9 1 (mais la dose de 1 cc. semble insuffisante) ; Froment, Rebattu et Boulud : première injection : de 6-9 à

3 l. (Inefficacité des injections ultérieures, même en doublant la dose) ; Roussy : effet presque nul (Acromégale + diabète insipide).

E) *Succès — Oligurie*

50 cas.

a) *Grandes polyuries :* 8 à 16 l. 14 cas. — Christie et Stewart de 8-16 à 4-6 l. ; Souques, Alajouanine et Lermoyez : 10 à 1 l. 8. ; Bab : 14 à 2 l. 5. ; M. Labbé et Azerad : 12 l. 9 et 1 l. 5 ; Roemer : 10-11 à 7 l. ; Bergé et Pagniez : 12-15 à 9 l. ; Maranon : 12 à 1 l. 9 (Obs. III) ; 9 à 2 (Obs. XII) ; 9,6 à 1.3 (Obs. XIII) ; Flandin, Hubert et Debray : 15 à 6 l. ; Gilbert, Villaret, Saint-Girons : 12-8 à 0 l. 914, puis 1 l. 5 ; Marcel Labbé et Denoyelle : 9 l. 625 à — de 2 l. ; Froment, Rabattu, Boulud : 9-6 à 3 ; Camus, Roussy, Le Grand : 8 à 5 l.

b) *Polyuries moyennes:* 4 à 8 l. 21 cas.—Farini: 5-6 à 2,5 et 2 l. ; Van der Velten : 5-6 à 4 ; Lereboullet et Faure-Beaulieu : 7-8 à 2 ; 1,5 ; 1 l. ; Rosenbloom : 8 à 3 l. ; Vrechia et Rusdea : 5,5 à 3 et 1,8 ; Foix, Alajouanine et Dauptain : 6 à 1,25 ; Borde (Obs. I, Service du Professeur Carnot), 6 à 2.25 ; Lereboullet et Boulanger-Pilet : 5 à 1 l. ; Mandroux Obs. I, Professeur : Denéchaud, d'Angers) : 4 à la normale ; Obs. II (Professeur Denéchaud, d'Angers), 5-6 à la normale ; Maranon (11 cas).

c) *Petites polyuries* de 4 l. : 4 cas. — Borde (obs. II, Professeur Lereboullet) : 3 l. 600 à 1.350) ; Maranon ;

Obs. IV : 3.5 à 1,6 ; Obs. VIII : 4 à 1,7 ; Obs. XXI : 4 à 2.

d) *Cas où les auteurs ont constaté une oligurie dont nous n'avons pas le chiffre* : 10 cas. — Motzfeldt, 3 cas ; Barker et Mosenthal, Barker et Mary Hodge, Bergé et Schulmann, Kraemer, Vrechia et Dersca, Pierro Biffir, François et Magnol.

F) *Durée de l'oligurie*

La durée la plus fréquente de l'oligurie hypophysaire est de 8-12 h. et presque toujours de cet ordre de grandeur ; comme le fait remarquer notre Maître, M. le Professeur Marcel Labbé, cette durée de 8 heures est la même que celle de l'action hypoglycémique de l'insuline.

Guérison : Mandroux, obs. I (10 injections) ; obs. II 18 injections) ; Steinberg : 6 injections.

Longue durée : Biffir, 1 mois (2 malades) ; Krremer, 7 jours après 32 cc. en 24 h. ; Bergé et Schulmann, 2, 3 jours pour la première injection seulement ; les suivantes : 24 heures.

+ de 24 heures : Maranon et Pintos : 24-48 h.

24 heures : Van der Velden, Rosenbloom, Lereboullet, Maranon et Rosique, Lereboullet et Boulanger-Pilet, Bergé et Schulmann, Gilbert, Villaret, Saint-Girons, Foix, Alajouanine et Dauptain.

12-24 heures : Lereboulet et Faure-Beaulieu : 18 à 20 ; Borde (Obs. II) : 20.

— de 12 heures : Christie et Stewart: 5-7 h. ; Flandin, Huber et Debray : 6 h. ; Marcel Labbé et Denoyelle : 8 h. ; M. Labbé et Azerad : 8 h. ; M. Labbé (Obs. III), 12 heures.

G) *Dose nécessaire*

Maranon indique 0 cc. 5 à 1 cc. par jour pour l'adulte; on trouve cependant des différences de posologie du simple au double et même au quadruple.

Cas extrême de Kraemer : 32 cc. en 24 h. ; effet utile: 7 jours.

Christie et Stewart : doses doubles, ont un effet plus durable.

Urechia et Dersca : la diminution de la polyurie est proportionnelle à la dose injectée.

Flandin, Huber et Debray : l'effet oligurique est plus considérable avec 1 cc. qu'avec 0 cc. 5.

Bab : 4 cc.

Barker et Mosenthal : 2 cc.

Steinberg : 0 cc. 5 à 1 cc.

Urechia et Rusdea : un centigramme, soit 0 cc. 20.

Bergé et Pagniez : 0 cc. 5 (mais il semble que la dose employée soit insuffisante, une polyurie de 12-15 c., n'ayant pu être ramenée qu'à 9 l.

Gilbert, Villaret, Saint-Girons : 1 cc. 75.

Marcel Labbé et Denoyelle : 3 cc.

Marcel Labbé et Azerad : 2 cc.

Marcel Labbé (Obs. III) : 1 cc.

H) *Accoutumance*

L'accoutumance est pratiquement négligeable.

Nous allons relever quelques exemples frappants :

Lereboullet et Faure-Beaulieu traitent leur malade pendant 15 mois.

Souques, Alajouanine et Lermoyez font 500 injections à leur malade sans le moindre accident et toujours avec le même succès.

La thérapeutique hypophysaire nous semble indéfiniment applicable.

I) *Dangers* (*in* Maranon)

Certains inconvénients ont été relevés par les expérimentateurs seulement, et jamais par les cliniciens.

Thaon, puis Maranon et Pascual ont noté des phénomènes d'oligurie et de néphrite aiguë.

Franchini : hémorragies et ulcérations intestinales.

Etienne (de Nancy), et Parisot : *hypertension* et hypertrophie du cœur.

Les effets toxiques sont dûs pour certains auteurs à l'histamine, mais selon Gilson et Martin on ne peut lui rapporter l'oligurie.

Quoiqu'il en soit, nous n'avons pu relever le moindre accident dans la littérature thérapeutique du diabète insipide.

II. LA PONCTION LOMBAIRE

La ponction lombaire dans le diabète insipide est liée aux conceptions pathogéniques. Les auteurs sont

en effet partis de vues théoriques : Schaeffer, Herring, puis Cushing, Goetsch et Jacobson admettent l'existence d'une sécrétion hypophysaire dont le produit se déverserait dans le 3e ventricule. Donc les propriétés des extraits hypophysaires doivent se retrouver dans le liquide céphalo-rachidien.

Cushing et ses collaborateurs qui font du diabète insipide un hyperfonctionnement de l'hypophyse, croient retrouver dans le L. C. R. les propriétés polyuriques qu'ils attribuent au lobe postérieur.

On devait être amené à penser que la soustraction de ce L. C. R. polyurique pourrait provoquer un abaissement de la diurèse ; d'où l'observation princeps de Herrick (1912) :

Diabète insipide de 7-11 l. ; P. L. : 5 cc. ; la diurèse descend à 6 l., 6 en 48 heures, puis se maintient définitivement à 1 l. 8.

Graham (1917 : Homme de 24 ans ; polyurie sans signes hypophysaires ; le P. L. ramène temporairement la diurèse à la normale.

Williams et Rochester (1917), Motzfedt en 1918, concluent aussi à l'action oligurique de la P. L.

Cependant Carlson et Martin, Houssay, Mackensie, qui ne croient pas à l'hyperfonctionnement hypophysaire dans le diabète insipide, n'ont pu retrouver dans le L. C. R. les propriétés diurétiques qu'y avait vues Cushing.

La carrière thérapeutique de la P. L. dans le diabète insipide semblait donc terminée d'autant plus que Maranon (19201921) croit lui aussi au passage dans le

3e ventricule d'une hormone hypophysaire, mais d'une hormone *oligurique*, puisque pour lui, le diabète insipide est dû à un hypofonctionnement du lobe postérieur ; Maranon trouve d'abord avec Guthierre, une action diurétique du L. C. R. des malades atteints de diabète insipide, donc privés de l'hormone oligurique ; mais dans ses recherches ultérieures avec Gutsinger, il n'arrive pas à mettre en évidence de différence entre le L. C. R. chez le sujet normal et les malades ayant un diabète insipide.

Cependant il a eu 3 oliguries sur 4 diabétiques insipides auxquels il a fait une P. L. (Obs. XIV, XVII et XXVII) et une oligurie insignifiante (obs. XIII: 150 cc.); résultats qu'il est embarrassé d'interpréter puisqu'il soustrait ainsi à l'organisme un liquide ou indifférent ou oligurique. Il suppose bien gratuitement une libération de la tige pituitaire par la décompression du 3e ventricule hypertendu.

La P. L. reprend de l'actualité avec le triomphe de la théorie infundibulo-tubérienne dont les partisans se servent de l'argument ponction lombaire pour montrer que l'action de la rétro-pituitrine n'est pas spécifique : la P. L. agit en décomprimant les centres de la base.

Lhermitte et Cornil (1921) : La P. L. abaisse la diurèse de 5 à 3 l.

Lhermitte et Fumet (1922) : de 2 l. 5, 3 l. 5 à 1 l.

Lhermite (1922) : la polyurie est ramenée de 4 l. 5 à 3 l., puis 2 l. en 6 jours pour se relever ensuite et regagner 4 l. en 3 jours,

Tucker (1922) : Jeune homme de 27 ans ; guérison d'un diabète insipide par la P. L. vérifiée depuis 5 mois.

Roussy (1922) : de 6-7 à 4 l.

Camus, Roussy, Le Grand (1922) : de 8 à 5 l.

Français et Magnol (1923) : Polyurie 3-4 l. ; P. L. : 10 cc. le lendemain : 1 l. 8 et le diurèse descend les jours suivants jusqu'à 0 l. 850 pour se relever et atteindre le taux initial au bout de 3 jours.

Echecs de la Ponction lombaire

Maranon (Obs. XIII).

Borde.

Marcel Labbé et Azerad : effet paradoxal : le jour de la P. L. correspond au jour de la diurèse maxima tout le temps que le malade est resté en observation (14 mai, 18 l. 250) ; nous ne pensons pas y voir une relation de cause à effet, mais une coïncidence qui ne permet pas de parler d'effet oligurique.

LES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES DANS LE DIABETE INSIPIDE

On a utilisé sans grand succès l'opium, le belladone (Trousseau), les bromures, la strychnine, l'adrénaline, les injections de lait (Ambard).

On n'emploie plus guère à l'heure actuelle que l'antipyrine et la novocaïne.

Les bons effets de l'antipyrine sont signalés pour la première fois par Rathery en 1914.

Camus, Roussy, Le Grand essaient la novocaïne et l'antipyrine chez leur malade et font baisser la diurèse de 8 à 5 l.

Marcel Labbé et Denoyelle :

Novocaïne :

7 décembre 1924 : 2 injections novocaïne + 1 cc. de rétro-pituitrine. Diurèse : 6 l.

8 décembre : 2 injections novocaïne + 1 cc. de rétro-pituitrine. Diurèse : 6 l. 5.

9 décembre : 1 injection novocaïne + 2 cc. de rétro-pituitrine. Diurèse : 3 l. 6.

Le traitement ne semble agir que dans la mesure où l'on administre de l'hypophyse.

Antipyrine :

12 décembre : 2 gr. antipyrine + 2 cc. de rétro-pituitrine. Diurèse : 3 l. 8.

13, 14, 15 et 16 décembre : 3 gr. antipyrine + 2 cc. de rétropituitrine. Diurèse : 4 l., 5 ; 3 l. 250 ; 5 l. 150 ; 4 l. 25.

Comme pour la novocaïne, tout se passe comme si l'hypophyse agissait seule.

Injections de lait préconisées par Ambard, qui estime que la médication hypophysaire agit par choc.

Marcel Labbé et Azerad :

18 mai : 10 cc. de lait ; Diurès : 13 l. 500 ; Température.

19 mai : 10 cc. de lait ; Diurèse : 15 l. 650 ; Température.

20 mai : 10 cc. de lait ; Diurèse : 14 l. 750 ; Température.

Les injections de lait ne donnent qu'une réaction fébrile, et n'ont aucune influence oligurique.

IV. — TRAITEMENT ANTI-SYPHILITIQUE

Nous en avons retrouvé 15 cas : 7 fois il a été employé avec succès et 8 fois son effet a été nul sur la polyurie.

Nous croyons devoir faire remarquer, sans en tirer d'ailleurs la moindre conclusion qu'il y a une sorte de jeu de bascule entre le traitement spécifique et le trai-

tement hypophysaire, l'un restant sans effet quand l'autre agit.

1) *Succès du traitement spécifique*

Spanboch et Steinhaus : de 6-7 à 2 l. par le traitement iodo-mercuriel.

Hallé : diminution persistante de la polyurie.

Bergmann : guérison par l'I. K.

Jeanselme : guérison d'un D. I. de 17-18 l. par le traitement mixte (As et Hg).

Enfin, nous avons réuni trois observations superposables : inefficacité des injections hypophysaires ; guérison par le traitement spécifique :

1) Laignel-Lavastine (6 injections de 0 fr. 30).

2) Marcel Labbé : Novar : 0 gr. 15, puis 0 gr. 30 tous les deux jours. Diurèse : de 3-4 l. à 3,5, puis 2 et 1 l. 5.

3) Mandroux (Obs. III). Action insignifiante de l'hypophyse ; guérison par le traitement anti-syphilitique (cyanure de Hg).

2) *Echecs du traitement spécifique*

Dans tous ces cas sauf dans le premier où elle n'a pas été essayée, l'hypophyse a agi.

Lereboullet, Mouzan et Cathala.

Farini.

Foix, Alajouanine et Dauptain.

Gilbert, Villaret, Saint-Girons.

Borde (Obs. I).

Marcel Labbé et Denoyelle : le sulfarsénol n'a aucu-

ne action sur la polyurie, bien que longtemps continué (5 gr. 06 au total).

Marcel Labbé et Azerad.

V. — INTERPRETATION DES FAITS THERAPEUTIQUES

Les extraits hypophysaires sont bien oliguriques comme l'ont prouvé les recherches expérimentales de Pentinalli et Quercia, Franck, Garnier et Schulmann, Maranon et Rosique, Houssay, Bergé et Schulmann, Leschke, Motzfeldt, Biedl, Beco, Marcel Labbé, Violle et Azérad, et les résultats thérapeutiques des cliniciens, comme Farini, Van der Velden, Lereboullet, Bergé et Pagniez, Marcel Labbé, Frank, Flandin, Huber et Debray, Gilbert, Villaret, Saint-Girons, etc. mais on est alors amené à se demander quel est le mécanisme de cette oligurie et quelle est son action.

1) Mécanisme de l'oligurie hypophysaire

Rappelons rapidement que tandis que certains physiologistes comme Motzfeldt et Leschke concluent que les extraits hypophysaires agissent par voie sympathique, les expériences plus récentes de Houssay et Carulla, Bailey et Bremer, Camus et Gournay démontrent par l'énervation des reins que l'action de la rétro-pitutrine s'éxerce en dehors de toute voie nerveuse.

a) *Voie nerveuse :* elle est cependant défendue par Beco et par Garnier et Schulmann, qui croient à une vaso-constriction rénale déterminée par la rétro-pitui-

trine, en raison des propriétés générales des extraits hypophysaires.

b) *Voie neuro-humorale :* admise par Cushing, Biedl, Etienne, de Nancy, Lerebouillet et tous auteurs qui admettent un complexe physiologique : Hypophyse-tuber. Maranon : L'hormone contenue dans les extraits hypophysaires agit en partie directement sur la cellule rénale (en augmentant son pouvoir de concentration ou sa capacité à retenir l'eau), en partie par la voie du système nerveux, en collaboration avec les centres oliguriques de la base de l'encéphale comme le suppose Pende. Les modifications seraient transmises au rein par voie sympathique (Maranon).

c) *Voie humorale :* elle est supposée par Camus et Roussy, Bailley et Bremer, Houssay et Carulla en raison des résultats de l'énervation des reins. Cette conception nous semble également plus vraisemblable, mais elle n'est pas faite pour simplifier le problème : en effet, si l'on admet que l'extrait hypophysaire, agissant par voie sanguine rétablit le métabolisme normal de l'eau, on laisse en dehors de la question le tuber dont l'action sur la diurèse ressortit indiscutablement des faits expérimentaux et anatomo-cliniques.

2) L'action est-elle opothérapique ou pharmacodynamique ?

a) *Action opothérapique :* concluent à une action opothérapique, c'est-à-dire spécifique, substitutive, les partisans de la théorie hypophysaire : Franck, Biedl,

Farini qui croit à une action excito-glandulaire temporaire, Van der Velden, Maranon, Gilbert, Marburg. Ils sont frappés par les faits suivants : constance des effets oliguriques dans le diabète insipide et dans le diabète insipide seulement pour Maranon. C'est la seule médication qui agisse de cette façon ; elle agit à dose spécifique, et ne peut abaisser la diurèse au-dessous de la normale, tous effets qui tendraient à rapprocher chez la rétro- pituitrine d'une sécrétion physiologique.

Pour Maranon « l'action curative de la rétro-pituitrine a, dans le diabète insipide, la même valeur que la thyroïde dans le myxœdème ».

b) *Action pharmacodynamique* : Camus et Roussy, Froment, Houssay, Lerebouillet, Lhermitte croient à une action symptomatique pour les raisons suivantes:

a) *Valeur générale des extraits* : depuis les réserves de Gley, il est classique de ne plus conclure de la fonction glandulaire d'un organe par l'effet de ses extraits.

b) *Les extraits d'hypophyse peuvent agir par les substances médicamenteuses qu'ils renferment* : l'Iode pour certains, l'imidazol-éthylamine, produit de désintégration de l'histamine pour d'autres. Abel, Kubota et Magayame. Cependant Houssay, Cow, Güggenheim, Llosa montrent l'indépendance d'action des deux substances tout au moins sur la vaso-motricité.

c) *Les extraits hypophysaires agissent sur d'autres*

polyuries : Lhermitte les a essayés chez des brightiques.

P.-L. : pas de résultat.

2 cc. de rétro-pituitrine font tomber la diurèse de 2 l. à 0 l. 8.

Leschke constate une oligurie au cours d'une polyurie de la convalescence.

Carnot et Borde font baisser la polyurie d'un malade atteint de rhumatisme chronique et non diabétique insipide de 2 l. 250 à 1 l. 5.

d) *Ils agissent chez le sujet normal :* Foix et Thévenard : action oligurique chez des sujets tuberculeux, modérée mais non douteuse.

M. Labbé, Violle et Azerad : absorption de 800 gr. d'eau ; injection de 1 cc. de lobe postérieur chez 5 sujets normaux.

Temps d'élimination normal : 4 heures.

Chiffres trouvés chez les sujets en expérience : 9, 8, 11, 9, 11 l.

Les extraits hypophysaires ont donc un effet suspensif sur la diurèse, tout au moins à l'état de veille, car ces auteurs ont trouvé un chiffre normal ou même supérieur pendant le sommeil.

e) *L'oligurie peut être obtenue par d'autres moyens dans le diabète insipide.*

Le lait (Ambard), l'antipyrine (Rathery), le novocaïne (Camus, Roussy et Legrand, Lhermitte), la ponction lombaire (Herrick, Graham, Tucker, Lhermitte).

f) *Effet nul de la rétro-pituitrine ; guérison par le*

traitement spécifique : Marcel Labbé, Laignel-Lavastine, Mandroux (Obs. III).

g) *Cas paradoxaux* : l'action oligurique de la rétro-pituitrine a manqué dans des cas où la polyurie s'associait à des signes certains de dysfonctionnement hypophysaire comme l'acromégalie.

Marcel Labbé et Siméon Langlois. — Homme de 48 ans, acromégale, agrandissement de la selle turcique.

Polyurie (5 l. glycosurie (300 gr.).

La rétro-pituitrine n'a aucun effet sur la polyurie ; action oligurique du régime par réduction de la glycosurie : 2 l. 8 et 9 gr. glucose, obtenus par un régime comprenant 92 gr. d'hydrates de carbone.

Maranon (Obs. 24) : Femme de 20 ans ; maladie de Graves prognathisme, selle turcique élargie, céphalées intenses, règles insuffisantes ; fille d'acromégale.

Diabète insipide : 4-5 l. ces trois dernières années ; l'extrait hypophysaire reste sans effet sur la polyurie.

Roussy : acromégalie avec polyurie (6-7 l.) sans glycosurie.

P. L. : 4 l.

Rétro-pituitrine : presque pas d'effet oligurique.

Mandroux (Obs. III) : cas moins net.

Femme de 15 ans, céphalée, vomissements, selle turcique agrandie dans son diamètre antéro-postérieur.

Polyurie : 3 l.

R. B. W. +.

L'hypophyse ne fait presque pas varier la diurèse, le traitement spécifique amène la guérison.

CHAPITRE VI

Confrontation des conceptions pathogéniques et des faits anatomo-cliniques

Laissant de côté l'origine rénale du diabète insipide défendue par Meyer et l'école allemande, que nous avons exposée et discutée au chapitre du rein, il nous reste à exposer deux grandes théories pathogéniques: théorie hypophysaire et théorie infundibulo-tubérienne.

I. — THEORIE HYPOPHYSAIRE

Elle a pris naissance à la suite des conclusions expérimentales de Paulesco, Cushing, Biede, Schaeffer, Dean, Lewis, Mathews. Elle compte comme principaux défenseurs : Farini, Van der Velden, Frank, Maranon, Hirsch, Marburg, Flandin, Huber et Debray, Gilbert, Villaret, Saint-Girons.

1) Arguments des auteurs

Certains arguments ne nous retiendront pas longtemps : fréquence dans les cancers où la métastase hypophysaire est plus probable qu'une métastase ner-

veuse, mais une tumeur hypophysaire peut réagir sur le tuber et d'ailleurs presque toutes les autopsies montrent une tumeur rétro-chiasmatique.

Quant à l'influence des émotions, à la guérison ou à l'apparition d'un diabète insipide, à la puberté ou à la ménopause, époques d'équilibre endocrinien nouveau, ce sont des arguments fragiles, complexes et invérifiables.

Cependant, notant les troubles oculaires (surtout l'hémianopsie bi-temporale) et l'agrandissement de la selle turcique à la radiographie, les auteurs ont pensé qu'il y avait là un trouble hypophysaire ; ils se sont appuyés sur la coexistence assez fréquente d'acromégalie, de syndrome adiposo-génital, de nanisme, d'infantilisme et d'obésité.

Les auteurs font encore valoir la coexistence avec des affections des glandes endocrines, et les vérifications anatomo-pathologiques. Quant à leur argument le plus troublant : efficacité spécifique et constante des extraits hyppohysaires nous l'avons longuement discuté au chapitre précédent et n'y reviendrons pas.

A) *Coexistence avec d'autres signes dits hypophysaires*

a) *Acromégalie :*

Carnot et Dumont ;

Marcel Labbé et Langlois ;

Maranon (obs. 19- 21-24.) ;

Roussy ;

Mandroux (obs. III et IV.)

b) *Syndrome adiposo-génital :*

Frank ;

Mouriquand.

c) *Nanisme :*
Maranon (obs. 9-10-11.)

d) *Infantilisme :*
Belfield ;
Carnot et Dumont ;
Meyer ;
Lereboullet et Faure-Beaulieu ;
Sourdel (obs. I.) ;
Lereboullet, Mouzon et Cathala ;
Maranon (obs. 10-11-14-15-27.)
Ricaldoni ;

e) *Obésité :*
Frank ;
Talbot ;
Lereboullet ;
Catala ;
Maranon ;
Froment ;
Marcel Labbé ; (obs. I.)

Nous avons volontairement donné toutes les observations en faveur d'autres localisations hypophysaires, même si elles sont données par des partisans de la théorie infundibulo-tubérienne comme Marcel Labbé, Lereboullet ou Froment ; mais cet argument ne nous semble pas décisif : en effet quand on songe aux connexions intimes de la neurhypophyse et de l'infundibulum qui forment peut-être un cycle excito-glandulaire, on ne s'étonne pas qu'une lésion hypophysaire puisse retentir sur la région hypotbalamique.

D'autre part la pathogénie hypophysaire de ces affections ne nous semble nullement démontrée, surtout pour l'obésité; en tous cas l'opothérapie hypophysaire est restée sans action sur la polysarcie de la malade de Marcel Labbé et Denoyelle (obs, I).

B) *Coexistence avec des maladies des glandes endocrines*

a) *Corps thyroïde* et *hyperthyroïdie :*
MARANON (obs. 24 et 31.) ;
Marcel LABBÉ (obs. III.) ;

b) *Hypothyroïdie :*
MARANON (obs. 12) ;
GANDY (in thèse SOURDEL) ;
SOURDEL ;

Mais l'observation de Marcel LABBÉ et celle de MARANON (12) comportent des goîtres simples.

L'observation de GANDY ne relate qu'une polyurie transitoire et dans celle de SOURDEL le myxœdème semble bien fruste.

b) *Insuffisance génitale :* existe chez l'homme dans le syndrome adiposo-génital et l'infantilisme.

Cependant nous avons retrouvé un cas de cryptorchidie (MARANON obs. 14) et un cas d'impuissance (MARANON obs. 8). Il ne semble pas qu'on ait le droit de conclure de là à une insuffisance glandulaire. Chez la femme, il nous semble légitime de faire abstraction des cas où le fait se produit à la puberté ou à la ménopause, cas dont MARANON fait cependant état. D'autre part la fonction menstruelle ne nous renseigne pas sur la sécrétion interne de l'ovaire.

c) *Constatations anatomo-pathologiques :* Les constatations anatomo-pathologiques qui ont paru si concluantes aux auteurs avant la théorie infundibulaire, nous semblent ou insuffisantes (par de vérification de l'intégrité du tuber) ou nettement en faveur d'une localisation tubérienne, et souvent d'une interprétation forcée.

En voici quelques exemples, plaidant selon FRANK en faveur de l'origine hypophysaire du diabète insipide :

KALHER : trouve 7 fois sur 22 une affection du fond de la commissure grise (Infundibulum. Substance grise postérieure. Corps mamillaires).

Oppenheim : néoformations gommeuses de l'espace interpédonculaire : obs. I entre le chiasme et la base du cerveau obs. II gomme chiasmatique.

Hagenbach : Tubercule caséifié de l'infundibulum hypophyse indemne.

Rosenhaupt : Sarcome du lobe antérieur de l'hypophyse né d'une tumeur semblable de la thyroïde. Mais le dabète insipide ne résulte certainement pas d'une tumeur du lobe antérieur et le tuber n'a pas été examiné.

Roemer : Tumeur de la base intéressant le lobe postérieur et l'infundibulum.

Simmonds : Lobe postérieur occupé par un noyau cancéreux ; pas de vérification de l'intégrité du tuber.

Newmarck : Tumeur de l'infundibulum s'étendant en avant à travers la lame terminale entre les lobes frontaux, en arrière dans le 3e ventricule, détruisant en partie la portion intermédiaire, ce qui pour l'auteur expliquerait le diabète insipide.

Maranon et Pintos : Balle à l'extrémité du 3e ventricule, divisant le tuber en deux ; le processus cicatriciel s'étend jusqu'à la neurhypophyse ce qui serait la cause du syndrome, interprétation forcée, de toute évidence.

2) Observations cliniques

Enfin nous résumerons et discuterons les principales observations qui servent d'arguments cliniques à la théorie hypophysaire :

Franck : Diabète insipide et syndrome adiposo-génital chez un épileptique de 39 ans après une tentative de suicide : 2 balles dans la tempe droite.

Radio :Une balle dans l'écorce cérébrale, l'autre sur la ligne médiane à la partie moyenne et inférieure de la selle turcique.

L'auteur conclut que la balle et les tissus qui l'encapsulent ont agi en déterminant une compression permanente de l'hypophyse.

Rien ne s'oppose à l'hypothèse du passage de la balle par le tuber, ou d'un processus cicatriciel gagnant le tuber.

Meyer : Homme de 52 ans. Syndrome adiposo-génital. Diminution de l'acuité visuelle. Hémianopsie bitemporale incomplète. Polyurie : jusqu'à 24 l.

L'auteur conclut à une lésion hypophysaire.

On est peut-être en droit de soupçonner la syphilis en raison de l'alopécie et de la céphalée survenues à l'âge de 20 ans, soit sous la forme d'une gomme soit sous celle d'une méningite de la base.

Malheureusement ni R B W ni P. L. ni traitement anti-syphilitique pierre de touche, ni rétro-pitruitine.

Maranon, en 1920 : donne 32 observations de diabète insipide ; partisan de la théorie hypophysaire en raison des coïncidences pluriglandulaires et de l'action spécifique de la rétro-pitruitine. Nous avons déjà discuté ces points et n'y reviendrons pas.

Flandin, Huber et Debray : Dans un cas d'obésité hypertrichore et polyurie permanente, les auteurs n'ont pu relever de signes oculaires ni radiographiques d'une lésion hypophysaire.

Ils concluent cependant à l'origine hypophysaire du diabète insipide. La syphilis qui s'attaque si souvent à la base n'a pas été recherchée.

Ricaldoni : chez un syphilitique ne trouve que des régions hémorragiques du lobe antérieur; or le tuber n'a pas été vérifié, et précisément dans un cas de syphilis, où la chose présentait le plus d'intérêt.

Gilbert, Villaret, Saint-Girons : Diabète insipide de 10 l. chez une syphilitique hémiparétique (R. B. W faiblement + dans le L. C. R.). En raison de l'action élective de la rétro-pituitrine et de l'action nulle du traitement spécifique les auteurs concluent à l'origine hypophysaire du diabète insipide de leur malade et l'admettent d'une façon générale dans les conditions suivantes :

1° s'il s'accompagne d'autres syndromes hypophysaires ;

2° s'il n'est pas modifié par la P. L. ;

3° s'il réagit spécifiquement à l'opothérapie.

Nous ne reviendrons pas sur ces points précédemment discutés.

II. — THEORIE INFUNDIBULO-TUBERIENNE

A la suite des recherches expérimentales d'Aschner, Camus et Roussy, Bailey et Bremes, Houssay, Leschke, on a cherché des confirmations anatomo-cliniques et les faits ont abondé.

Nous nous contenterons d'énumérer ici arguments et faits cliniques qui ont fait l'objet de ce travail.

1) Arguments des auteurs

1) Résultats expérimentaux.

2) Faits anatomo-cliniques : pas de signes oculaires ; pas de déformation de la selle turcique.

Hypophyse normale. Lésions de la région infundibulo-tubérienne.

3) Etiologie : le diabète insipide succède à des affections touchant électivement la base de l'encéphale (syphilis, encéphalite épidémique).

Quant à l'action curative de la rétro-pituitrine, si l'on admet un mécanisme pharmaco-dynamique agissant par voie sanguine, bien qu'encore obscure elle ne nous apparaît pas contraire à la théorie infundibulaire.

2) Confirmations anatomo-cliniques

Lereboullet, Mouzon et Cathala, Lhermitte, Claude et Lhermitte, Camus, Roussy, Le Grand, François

et Magnol, Babonneix, Hutinel et Azerad dont les observations sont superposables : lésions tubériennes coïncidant avec une hypophyse intacte.

D'autres auteurs : Froment, Rebattu et Bouland, Souques-Alajouanine et Lermoyez, Foix-Alajouanine et Dauptain, Lereboullet et Boulanger-Pilet, Marcel Labbé et Denoyelle, Marcel Labbé et Azerad, Roussy, Gournay et Mlle Lévy concluent bien qu'en l'absence de toute vérification anatomique à l'origine nerveuse du diabète insipide ; cette pathogénie nous a semblé également la plus conforme aux données actuelles de la clinique et de l'expérimentation, et applicable aux trois malades qu'il nous a été donné de suivre dans le service de notre Maître Monsieur le Professeur Marcel Labbé.

CHAPITRE VII

Observations du Service de M. le Professeur Marcel LABBÉ

Nous avons eu l'honneur de suivre dans le service de notre Maître, Monsieur Marcel Labbé, trois malades atteints de diabète insipide ; ils nous ont paru intéressants tant à cause de l'absence de tout signe hypophysaire qu'en raison de l'action très nette de la rétro-pituitrine en injection.

Les observations I et II ont été présentées à la Société Médicale des Hôpitaux par M. Labbé et M. Denoyelle, et par M. Labbé et M. Azerad ; nous avons reproduit intégralement leurs communications à ce sujet ; l'observation III nous a été communiquée par M. Labbé que nous tenons à remercier encore de sa très grande bienveillance.

OBSERVATION I

Diabète insipide et Obésité. Action du traitement hypophysaire (1), par MM. Marcel Labbé et L. Denoyelle.

(1) Communication faite dans la séance du 15 mai 1925. (Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1925, p. 860).

Il s'agit d'une femme de trente-cinq ans, entrée dans le service en novembre 1924.

Dans ses antécédents héréditaires et collatéraux, il n'y a aucune particularité à signaler. Elle-même a toujours été bien portante, en dehors de deux crises rhumatismales légères à sept ans et à vingt-trois ans, qui ne paraissent pas avoir touché le cœur.

C'est au milieu de l'été 1916, la malade étant alors âgée de vingt-sept ans, qu'elle a remarqué une tendance croissante à la soif. En octobre, le besoin de boire devient impérieux, surtout dans la soirée et pendant la nuit, et dès cette époque elle est frappée par la quantité énorme de ses urines. Jusqu'en mars 1918 cependant, ces phénomènes sont assez bien tolérés ; elle dit avoir maigri de plusieurs kilogrammes à cette époque et être descendue au-dessous de son poids normal qui était de 65 kilogrammes. En mars 1918, elle commence à grossir très rapidement ; elle pèse 80 kilogrammes en 1920, le jour de son mariage ; elle atteint 100 kilogrammes en août 1921 et 119 kilogrammes en janvier 1924. En même temps, la polyurie et la polydypsie deviennent de plus en plus accentuées, la malade a perdu l'appétit, elle se plaint d'insomnies continuelles, de palpitations et de dyspnée d'effort. Cependant elle supporte sans incident deux grossesses, l'une en 1921, l'autre en 1923, qui se terminent toutes deux à terme par la naissance d'un enfant vivant. Pendant la première de ces grossesses, elle aurait présenté un peu d'albuminurie en rapport avec une légère pyélonéphrite.

A l'entrée, la malade urine par vingt-quatre heures des quantités variant entre 9 et 12 litres. Le taux de l'élimination urinaire est nettement plus élevé entre 20 heures et minuit.

La malade pèse 121 kilogrammes. L'examen général ne présente rien de particulier. Les bruits du cœur sont normaux, la tension artérielle est à 16-11 au Vaquez. Toutes les réflexes existent. Il n'y a pas de trouble de la vision et l'examen du spécialiste est complètement négatif.

La radiographie du crâne montre une selle turcique absolument normale comme forme et comme volume.

La ponction lombaire n'a pu être réussie à cause de l'énorme obésité de la malade.

Le Wasserman dans le sang est complètement négatif à plusieurs reprises. D'ailleurs, nous n'avons pu trouver aucun stigmate de syphilis.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. La glycémie à jeun est de 1,04. L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée au glucose donne une aire de 0 m2 56, à peine supérieure à la normale, et ne s'accompagne pas de glycosurie.

Le métabolisme basal se montre très nettement augmenté à l'entrée : + 40 p. 100. Mais on apprend que depuis quatre ans la malade a absorbé, quotidiennement, trois cachets de poudre de corps thyroïde dont elle ignore la dose. Cette thérapeutique dirigée contre son obésité n'a d'ailleurs provoqué aucune baisse de poids. Quinze jours après la cessation de ce traitement le métabolisme est redevenu normal.

Les règles reviennent à intervalle régulier et sont à peine diminuées en quantité.

Voici le résumé des essais thérapeutiques tentés chez la malade :

Du 12 au 18 novembre, avant tout traitement ; l'élimination urinaire est en moyenne de 9 *lit.* 500. Le poids varie autour de 120 *kilogr.* 250.

Le 18 novembre, on pratique deux injections de 1/2 lobe postérieur d'hypophyse ; taux des urines : 3 *lit.* 200. Poirds: 123 *kilogrammes.*

Du 19 au 28 novembre, la malade reçoit trois injections quotidiennes.

Taux des urines : 2 *litres* 150 en moyenne. Poids : 123 *kilogr.* 200.

L'excrétion urinaire devient absolument rythmée par les injections qui sont pratiquées toutes les huit heures. Dans les quatre heures qui suivent la piqûre l'élimination est nulle

ou à peu près nulle ; dans les quatre heures suivantes, la quantité d'urine est environ de 750 grammes.

A différentes reprises, nous avons injecté de l'eau distillée à la place d'hypophyse, à l'insu de la malade : chaque fois, le taux urinaire augmente ; par exemple :

DATES	HYPOPHYSE	URINES	POIDS
21 novembre	3 injections.	2 lit. 250	122 kilogr. 800
22 novembre	2 —	2 lit. 800	124 kilogr. 300
23 novembre	1 —	3 lit. 500	123 kilogr. 650
24 novembre	0 —	5 lit. 800	121 kilogr. »
25 novembre	3 —	2 lit. 450	123 kilogr. 600
26 novembre	3 —	1 lit. 600	124 kilogr. 500
30 novembre	0 —	7 lit. 100	117 kilogr. 200
1er décembre	3 —	4 lit. 850	119 kilogr. 600
2 décembre	3 —	0 lit. 875	122 kilogr. 500

Nous avons essayé ensuite de remplacer une injection d'hypophyse par une injection de 2 cent. cubes d'une solution de novocaïne au 1/10 ; le taux des urines est remonté immédiatement entre 6 litres et 6 lit. 500. Le même échec a été enregistré à la suite d'injection d'antipyrine à la dose de 2 à 4 grammes par jour, et de lobe antérieur d'hypophyse.

Enfin l'ingestion d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, d'abord à doses correspondantes aux injections, puis à doses doubles, s'est montrée totalement inefficace.

D'autre part, bien que n'ayant relevé chez la malade aucun stigmate de syphilis, nous l'avons soumise à un traitement prolongé par le sulfarsénol : 15 injections sous-cutanées à doses croissantes de 0 gr. 12 à 0 gr. 60. Cette thérapeutique n'eut aucune action sur le taux de la diurèse. Presque toujours, le jour de la piqûre, le taux des urines était augmenté, bien que la malade reçût régulièrement ses trois injections d'hypophyse.

En résumé, la médication hypophysaire par voie sous-cutanée a été la seule qui produisit chez la malade une régulation de la diurèse, à condition d'être faite à doses suffisantes et répétées. Par contre, elle n'a eu aucune action apprécia-

ble sur l'obésité : le poids d'entrée était de 121 kilogrammes; le poids de sortie, après quatre mois et demi de traitement, de 120 kilogrammes, bien que la malade ait été soumise à un régime réduit.

OBSERVATION II

Etude d'un cas de diabète insipide (1),

par MM. Marcel Labbé et Azerad

M. R... (Eug.), trente-huit ans, ancien capitaine de frégate de la marine russe, nous est envoyé le 26 avril 1925 par son médecin avec le diagnostic de diabète insipide. L'affection débuta brusquement sans cause apparente, il y a environ treize ans. Le malade précise d'ailleurs nettement que le 6 mai 1913, au cours de la nuit, il éprouva à plusieurs reprises le besoin d'uriner et que bientôt après il fut pris d'une soif extrêmement vive qui l'obligea à absorber plusieurs litres de liquide. A partir de ce jour, polyurie et polydypsie s'installèrent définitivement, la quantité des urines éliminées en vingt-quatre heures oscillant entre 14 et 20 litres, celle de l'eau ingérée pendant le même laps de temps atteignant les mêmes chiffres, sans qu'aucun des traitements institués par les différents médecins consultés à cette époque n'arrivât à modifier cet état de choses. Toutefois au cours de la grippe épidémique dont il fut atteint en 1918, de même qu'à l'occasion d'un deuxième épisode fébrile qu'il présenta en 1921, le taux de la diurèse tomba brusquement et se maintint autour de 2 ou 3 litres pendant plusieurs jours. Par contre rien d'analogue ne fut constaté lors d'une fièvre typhoïde contractée entre temps, en 1919, à Constantinople.

Dans les antécédents personnels, on note : rougeole et scarlatine dans l'enfance ; à l'âge de treize ans, traumatisme

(1) Communication faite dans la séance du 12 mars 1926. (Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1926, p. 519).

bénin (chute sur la tête) resté sans conséquences ; en 1909 enfin, chancre syphilitique de la verge, traité d'abord, pendant deux ans, par des injections de sels mercuriels, puis, en 1912, à la suite de l'apparition d'accidents secondaires tardifs, par des injections de sels arsenicaux (914). Depuis lors, aucun nouvel accident ne fut signalé et la réaction de Wassermann, faite à différentes reprises, resta toujours négative.

Actuellement, on est en présence d'un sujet robuste, pesant 89 kilogr. 200 et mesurant 1 m. 84, mais sans déformation acromégalique de la face ou des extrémités. L'examen somatique ne décèle rien de particulier : poumons, cœur, tension artérielle (Mx : 12 1/2 ; Mn : 8 1/2 au Pachon), tube digestif, foie et rate sont normaux. Les organes génitaux sont bien conformés. Enfin la recherche des signes de tumeur ou de lésion hypophysaire est infructueuse : la radiographie de la selle turcique montre une image normale ; l'examen ophtalmologique, pratiqué dans un service spécial, ne révèle aucune lésion oculaire ; la ponction lombaire donne issue à un liquide clair, sans hyperalbuminose ni réaction cellulaire, et avec lequel la réaction de Wassermann est négative. Le nombre des globules rouges du sang est de 4.800.000, celui des globules blancs de 6.250, Le taux du calcium sanguin est de 124 miligrammes p. 1.000 (méthode de Cramer).

La glycémie à jeun est de 1 gr. 13 p. 1.000. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre un très léger trouble de la glycorégulation puisque, après ingestion de 50 grammes de glucose, le taux du sucre sanguin s'élève au bout de une heure et demie jusqu'à 1 gr. 92 et que la réaction se prolonge pendant plus de deux heures, l'aire du triangle d'hyperglycémie étant de 0.79 (normalement 0.20 à 0.40).

Enfin le métabolisme basal est supérieur de 4.2 p. 100 au chiffre normal, ce qui n'a aucune valeur pathologique.

A son entrée dans le service, le malade est mis en observation sans traitement pendant quatre jours ; tandis que les examens précédents étaient faits. Durant ce laps de temps, il urine de 11 à 16 litres par vingt-quatre heures. Les urines

sont pâles, ne contiennent ni sucre ni albumine. Les substances dissoutes y sont extrêmement diluées. Le taux du chlorure de sodium est de 0 gr. 88 p. 1.000 en moyenne, soit environ 12 gr. 77 par vingt-quatre heures.

L'acide urique est éliminé à raison de 0.050 p. 1.000, les bases puriques à raison de 0.147 p. 1.000, le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{purines totales}}$ est de 34,3 p. 100 donc, assez fortement abaissé (normalement 60 p. 100).

Si l'on sépare les urines éliminées pendant chaque période de quatre heures, on constate que les quantités émises atteignent ou dépassent 2 litres. Dans la journée du 1er mai, elles se répartissent, par exemple, de la manière suivante :

De 9 à 4 heures	1 lit. 250
De 4 à 8 heures	2 lit. 200
De 8 à 12 heures	3 litres.
De 12 à 16 heures	2 litres.
De 16 à 20 heures	3 litres.
De 20 à 24 heures	2 lit. 800

Aussitôt après cette période d'observation, on institue un traitement par les injections *d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse Choay*, à raison de 1 c. c. par jour, équivalant à un demi-lobe postérieur de la glande de bœuf. Le résultat est remarquable : la diurèse tombe de 16 à 5 litres par vingt-quatre heures. L'action est presque immédiate et se fait sentir dès les premières heures après l'injection :

A 12 heures : injection de 1 c. c. de rétro-hypophyse Choay :

De 12 à 16 heures	Urines : 1 litre.
De 16 à 20 heures	— : 0 lit. 500
De 20 à 24 heures	— : 0 litre.
De 0 à 4 heures	— : 0 litre.
De 4 à 8 heures	— : 0 lit. 500
De 8 à 12 heures	— : 1 lit. 800

L'injection de 2 c. s. d'extrait hypophysaire, équivalant à un lobe postérieur, et faite en deux fois, à douze heures d'intervalle, donne des résultats encore plus nets, puisqu'elle ramène la diurèse à des chiffres presque normaux : 3 lit. 500 le premier jour, puis 1 lit. 850 et même 1 lit. 500 les deuxième et troisième jours. Dans les vingt-quatre heures, les urines se répartissent de la façon suivante :

A 12 heures : injection de 1 c. c. d'extrait hypophysaire :

De 12 à 16 heures	Urines : 0 litre.
De 16 à 20 heures	— : 0 litre.
De 20 à 24 heures	— : 1 lit. 050

A 24 heures : deuxième injection d'extrait hypophysaire :

De 0 à 4 heures	Urines : 0 litre.
De 4 à 8 heures	— : 0 litre.
De 8 à 12 heures	— : 0 lit. 800

La durée de l'action d'une injection est d'environ huit heures ; elle persiste encore au delà de ce temps, mais va s'atténuant progressivement.

Cette action remarquable de l'extrait hypophysaire dépend essentiellement du mode de préparation ou mieux de la voie d'introduction utilisée. Actif lorsqu'on l'administre par voie hypodermique, l'extrait opothérapique n'agit plus lorsqu'on le fait ingérer *per os* sous forme de comprimés : pour des doses égales ou supérieures l'effet reste nul ; la diurèse se maintient autour de 15 litres par jour, sans même que l'on observe de chute passagère dans les heures qui suivent immédiatement l'ingestion du médicament.

Par contre la poudre d'hypohyse introduite par prises nasales semble beaucoup plus active, bien que les résultats obtenus soient encore loin de valoir ceux observés avec l'extrait injectable. Par cette voie il faut administrer, en effet, l'équivalent de 1 à 2 lobes postérieurs pour réduire la polyurie seulement à 5 ou 4 litres. L'action de chaque prise se prolonge rarement au delà de trois ou quatre heures :

aussi la courbe des urines, par périodes de quatre heures, décrit-elle des oscillations à peu près régulières :

Première prise d'hypophyse à 12 heures :

De 12 à 16 heures ..... 0 litre.
De 16 à 20 heures ..... 1 litre.

Deuxième prise à 20 heures :

De 20 à 24 heures ..... 0 litre.
De 0 à 4 heures ..... 0 lit. 800

Troisième prise à 4 heures :

De 4 à 8 heures ..... 0 lit. 200
De 8 à 12 heures ..... 2 litres.

Il est aisé de voir, et tous les auteurs qui ont employé cette thérapeutique l'ont déjà signalé, que l'action des préparations hypophysaires est de courte durée et que l'effet produit reste essentiellement passager. Aussi, non contents de ces résultats, déjà si appréciés du malade, avons-nous cherché à obtenir, sinon une guérison définitive, au moins une amélioration prolongée, ainsi que pouvait nous le laisser espérer la lecture de certaines observations. Et dans ce but nous avons mis en œuvre différentes médications. Malheureusement, disons-le de suite, aucune d'elles ne nous a donné de résultat appréciable, si minime fût-il.

Tout d'abord, nous basant sur les antécédents du sujet et quoique la réaction de Wassermann fût négative aussi bien dans le sang que dans le liquide céphalo-rachidien, nous avons entrepris un traitement antisyphilitique (novarsénobenzol à doses progressives) qui avait déjà donné à M. Labbé, dans un cas analogue, un résultat rapide et complet. Puis ce fut la protéinothérapie, sous forme d'injections intramusculaires de lait, ainsi qu'elle a été préconisée à cette Société même par M. Hatzieganu, de Bucarest. Puis encore le chlorure de calcium, en injection intraveineuse, dont nous cherchâmes à obtenir les mêmes effets suspensifs que sur certaines diarrhées.

Enfin, signalons que la ponction lombaire n'a eu aucune action sur la polyrie de notre malade.

Les variations de la diurèse moyenne sous l'influence des diverses thérapeutiques se trouvent résumées dans le tableau suivant (n° 1).

TABLEAU I.

DATES	TRAITEMENT	QUANTITÉ moyenne des urines par 24 heures
26 avril-2 mai	Néant	11 à 16 litres
2 et 3 mai	Injection de 1 c. c. de rétro-hypophyse Choay = ½ lobe pos.	5 litres
4 au 7 mai	Inj. sous-cutanée de 2 c. c. de rétro-hypophyse = 1 lobe post.	2 li. 500
8 au 10 mai	Néant	15 litres
11 au 14 mai	Ingestion de 2 à 4 comprimés d'extr. hypophysaire = 1 à 2 lobes.	15 litres
15 au 17 mai	Inj. sous-cutanée de rétro-hypophyse de 2 c. c. = 1 lobe.	2 litres
18 au 22 mai	Injection quotidienne de 10 c. c. de lait.	14 litres
23 au 25 mai	Poudre d'hypophyse en prises nasales	7 litres
27 et 28 mai	Néant	19 litres
29 au 31 mai	Inj. sous-cutanée de rétro-hypophyse de 2 c. c. = 1 lobe.	3 litres
3 juin au 17 juill.	Novarsénobenzol (0 fr. 15 à 0 gr. 90)	17 litres
20 juillet au 1er août	Reprise des inj. de rétro-hypophyse de 2 c. c. = 1 lobe.	3 litres
2 août	Chlorure de calcium intraveineux : 1 gramme	15 litres
3 août au 10 fév. 1926	Injection d'extrait hypophyse de 1 c. c. = ½ lobe.	5 litres

On voit donc que seul l'extrait hypophysaire, en injections sous-cutanées ou par prises nasales (ce dernier mode présentant d'ailleurs le gros inconvénient de provoquer rapidement de la congestion et de l'obstruction nasales),

s'est montré efficace. Son action si curieuse, étant donné les théories actuellement adoptées sur les lésions et la pathogénie du diabète insipide, reste encore inexpliquée. Nous avons toutefois essayé de déterminer son mécanisme en étudiant simultanément la diurèse, le poids et l'hydrémie du sujet au cours et en dehors du traitement. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant (tableau n° II).

TABLEAU II

	TRAITEMENT	URINES par 24 heures	POIDS	HYDRÉMIES p. 1.000
7 mai	Inj. de 2 c. c. d'extr. d'hypophyse	3 lit. 500	94 kilogr. »	805
8 mai.	Inj. de 2 c. c. d'extr. d'hypophyse	6 li . 500	93 kilogr. »	»
9 mai.	Néant	14 lit. 800	91 kilogr. »	770
10 mai.	Néant	15 lit. »	91 kilogr. 5	»
11 mai.	Néant	15 lit. 700	92 kilogr. »	»
12 mai.	Néant	15 lit. »	91 kilogr. 5	795
13 mai.	Inj. de 2 c. c. d'extr. d'hypophyse	2 lit. 500	94 kilogr. »	»
14 mai.	Inj. de 2 c. c. d'extr. d'hypophyse	2 lit. 500	95 kilogr. »	»
15 mai.	Inj. de 2 c. c. d'extr. d'hypophyse	2 lit. 500	95 kilogr. »	810

Sous l'influence de l'extrait hypophysaire il se produit une rétention d'eau, et celle-ci se traduit par une augmentation du poids du sujet et de son hydrémie. Au contraire, dès la cessation du traitement on voit baisser parallèlement et le poids du malade et la dilution sanguine.

Est-ce ici l'opothérapie qui intervient ou s'agit-il d'une simple action pharmaco-dynamique ? La question reste posée.

OBSERVATION III

Mme Au.., ménagère,. Agée de 35 ans,

HISTOIRE DE LA MALADIE

11 *Février* 1926. — La malade vient consulter pour un diabète insipide apparu il y a 5 ans et ayant débuté par des étourdissements et une soif intense qui réveille la malade la nuit.

La polyurie est de 4 litres environ.

La malade est traitée 6 mois après le début de son affection par M. le professeur Rathery.

Injections d'adrénaline .0.

Injections de rétro-pituitrine, tous les 2 jours.

(Diminution de la polyurie et de la polydipsie ; guérison des vertiges).

La malade a toujours eu un corps thyroïde augmenté de volume ; on continue à lui faire des injections de rétro-pituitrine 2 fois par semaine pendant 1 mois, puis elle cesse tout traitement.

La polyurie et la polydipsie reviennent peu abondantes et ne gênent pas la malade ; réapparition des vertiges qui persistent à l'heure actuelle; elle a toujours l'impression de tomber à droite, même quand elle est assise, et elle n'ose pas sortir seule. Elle n'est cependant jamais tombée.

11 mois et demi après le début de son affection elle retourne dans le service de M. Rathery où le même traitement amène la même amélioration passagère : elle quitte en effet le service et ses troubles reparaissent.

Actuellement elle est traitée en ville par de l'extrait de corps thyroïde qui lui a donné des palpitations, de l'extrait d'ovaire qui est resté sans résultat et de la poudre d'hypophyse en cachets qui diminue un peu selon la malade la polydipsie et la polyurie mais ne diminue pas l'état vertigineux.

Antécédents personnels

La malade a toujours eu un corps thyroïde augmenté de volume, du tremblement des mains, une légère exophtalmie et un caractère instable qui ont fait porter le diagnostic de maladie de Basedow.

Elle a été réglée à 10 ans et demi : règles irrégulières, peu abondantes, souvent douloureuses. Mariée, elle n'a eu ni enfant, ni fausse-couche.

Il y a un an : crise douloureuse de l'hypocondre droit sans ictère ; on a porté ce diagnostic de colique hépatique. Cette crise aurait amélioré pendant quelque temps le diabète insipide.

La malade a une salpingite.

Pas de syphilis. R-B-W négative.

Antécédents héréditaires

Mère névropathe.

Père bien portant.

Pas de collatéraux.

Examen de la malade

Corps thyroïde hypertrophié.

Léger tremblement des mains, légère exophtalmie.

Troubles vaso. Moteurs: vaso. Dilatation de la région antérieure du cou et supérieure du thorax.

Lésions de grattage : la malade se plaint de prurit.

Cœur : normal.

Pouls : 80.

T. A. 15-11 (Pachon).

Poumons : normaux.

Réflexes : normaux.

Urines : pas de sucre ; la malade dit n'en avoir jamais eu.

Monsieur le Professeur Marcel Labbé porte le diagnostic de diabète insipide avec troubles thyroïdiens dont le méta-

bolisme basal permettra de préciser la nature : maladie de Basedow ou goître simple.

22 *Février* 1926. — La malade entre salle Potain, lit n° 17 et est mis en observation.

25 *Février*. — *Examen ophtalmologique* (M. Coutela).

Myopie forte, œdème papillaire surtout à gauche. Aucun symptôme oculaire qui puisse permettre une localisation : la stase est relativement rare dans les tumeurs hypophysoires.

26 *Février*. — *Métabolisme basal* 39,91 ; métabolisme normal . 36,5 soit + 9 %, donc dans les limites normales ; on élimine donc le diagnostic de maladie de Basedow ; il s'agit d'un goître simple.

Radiographie : Selle turcique normale.

3 *Mars*. — *Epreuve d'hyperglycémie provoquée* au glucose Aire: 1.61, donc augmentée. Glycémie à jeun : 1.10 0/00.

Effets de la rétro-pituitrine

Du 22 au 26 Février : mise en observation.

Diurèse : 3 l., 4, 3.750, 3.5, 2,4, soit une moyenne de 3 l. 33 par jour.

27 *Février*. — 11 *Mars* (sortie) la malade est traitée par la rétro-pituitine (1/2 lobe postérieur par jour : 1 c. c. : 0 gr. 05).

Chiffres de la diurèse : 1.45, 2.15, 2.3, 1.37, 1.7, 1.75, 2.35, 2, 1.15, 1.15, 1.8, 08.

Donc 1/2 lobe postérieur ramène en moyenne le diurèse à: 1 c. 66.

Cette dose semble nécessaire et suffisante et agit pendant une période de 12 h. de moyenne. Le *métabolisme basal* est refait le 11 *mars*, jour où la malade quitte le srvice : 36.9, normal : 36.5, donc + 1 %.

Il s'agit donc bien d'un goître simple chez une diabétique insipide.

CONCLUSIONS

I. — La pathogénie au diabète insipide, discutée pendant longtemps, était attribuée à l'hypophyse par les expérimentateurs (Paulesco, Cushing, Biedl, Schaeffer, Dean Lewis, Mathews) et les cliniciens (Farini, Van der Velden, Frank, Maranon, Hirsch, Marburg, Flandin-Hüber et Bébray, Gilbert-Villaret et Saint-Girons).

II. — Les recherches expérimentales d'Aschner, Camus et Roussy, Eisner, Leschke, Blair Bell, Veil, Houssay, Bailey et Bremer permettent de rapporter le diabète insipide à une lésion des noyaux du tuber.

III. — Les observations cliniques comme celles de Lereboullet-Mouzon et Cathala, Lhermitte, Claude et Lhermitte, Camus, Roussy et Le Grand, Français et Magnol, Froment-Rebattu et Bouland, Souques-Alajouanine et Lermoyez, Foix-Alajouanine et Dauptain, Lereboullet et Boulanger-Pilet, Babonneix-Hutinel et Azerad, Marcel Labbé et Denoyelle, Roussy, Gournay et Mlle Lévy, Marcel Labbé et Azerad, Marcel Labbé (obs. III) confirment les données expérimentales : le diabète insipide doit être considéré com-

me le résultat d'une lésion d'un centre infundibulo-tubérien, régulateur du métabolisme de l'eau.

IV. — Dans l'étiologie du diabète insipide, on relève fréquemment la syphilis, parfois l'encéphalite épidémique ou une fracture du crâne, tous facteurs agissant sur la base de l'encéphale.

V. — On observe dans le diabète insipide un paradoxe qui a longtemps trompé les médecins : absence de toute lésion hypophysaire et action thérapeutique manifeste de l'extrait de lobe postérieur d'hypyophyse.

Cette action oligurique de la rétro-pituitrine a été très nette chez les trois malades qu'il nous a été donné de suivre dans le service de notre Maître Monsieur le Professeur Marcel Labbé, ainsi que dans les observations de Farini, Van der Velden, Roemer, Lereboullet, Bergé et Pagniez, Motzfeldt, Maranon, Germani, Christie et Stewart, Barker et Mosenthal, Kraemer, Steinberg, Bergé et Schulmann, Flandin-Huber et Debray, Urechia, Froment, Rebattu et Bouland, Camus, Russy et Le Grand, Gilbert, Villaret et Saint-Girons, Souques, Alajouanine et Lermoyez, Foix, Alajouanine et Dauptain, Pierro Biffir, Lereboullet et Boulanger-Pilet.

Cette action est nette quand la rétro-pituitrine est administrée par voie sous-cutanée ; elle est nulle quand elle est administrée *per os*.

Les pulvérisations nasales semblent chez notre malade n° II comme chez ceux de Blumgart, Souques et Choay, et Borde, avoir une action réelle, mais trois fois moindre que la même dose en injection.

Cette action est temporaire : en moyenne de 8-12 heures oscillant entre les chiffres extrêmes de 7 jours (Kraemer) et 5 *heures* (Christie et Stewart).

Cette action est presque constante bien qu'elle eût manqué dans quelques cas qui, au premier abord, ne se distinguaient pas des autres, et présentaient une association diabète insipide-acromégalie (Marcel Labbé et Langlois, Maranon (Obs. 24), Roussy).

VI. — L'action des autres médications nous a paru nulle sur la polyurie du diabète insipide : Ponction lombaire, antipyrine, novocaïne, injections de lait.

Seule la médication anti-syphilitique a parfois réussi dans des cas où il y avait une localisation syphilitique à la base, bien que dans certains cas de syphilis bacillaire, elle soit restée sans effet.

Vu : *Le Doyen*,
M. ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse*,
Marcel LABBE.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL. — *Recherches physiologiques et cliniques sur les principes actifs de l'hypophyse.* (Bull. of the John Hopkin's Hospital; octobre 1924, t. XXXV, n° 404).

ACHARD et RAMOND. — *Potomanie chez un enfant.* (S. M. H. 12 mai 1905, p. 385).

ACHARD et THIERS. — *Diabète insipide des femmes à barbe.* (Rev. neuro. 1922, p. 606).

ACHARD. — (Bull. ac. méd. 10 nov. 1925).

ACHARD. — *Le diabète insipide.* Monde médical, 15 avril 1925).

AMBARD. — *Physiologie des reins* (Gitter, édit. 1914).

AMBARD et AUBERTIN. — *Note sur le fonctionnement rénal dans le diabète insipide.* (S. M. H. ; 6 mars 1914, p. 437).

AMBARD et LUX. — *Le diabète insipide.* (Arch. mal. reins, Avril 1922, p. 78).

AMBARD. — (Bull. gén. thérapeut. janvier 1926, n° 1).

ANTOINE. — *Diabète insipide et syphilis.* (Gaz. méd. 2 juillet 1913).

ASCHNER. — *Zur physiologie des Zwichenhirns.* Müncher Med. Woch. 1912, n° 29).

Aschner. — *Hypophysis und Diabetes insipidus.* (Mün. Med. Woch. 1917, p. 81).

Bab. — *Hypophyse als regulator der Diurese und des spezifischen gewicht des Harns.* (Mün. Med. Woch. t. 63 1916, p. 1685, 1758).

Babonnex, Hutinel et Azerad. — *Neuro-syphilis et diabète insipide* (S. M. H. 14 mars 1924).

Babonnex et Hutinel. — *Polyurie liée sans doute à un gliome de la région tibérenne.* (*Gaz. Hop.* 1925, p. 389).

Babonnex et Lhermitte. — *Le diabète insipide d'origine syphilitique. Une nouvelle observation anatomo-clinique.* (Ann. de médecine, décembre 1925, p. 471)

Bailey et Bremer. — *Experimental D. I.* (Arch. of internal med. december 1921, vol. 28, p. 221).

Bailey et Bremer. — *Recherches expérimentales sur le D. I. et le syndrome adiposo-génital.* (Soc. Bio. 6 mai 1922, p. 925).

Bailey et Bremer. — *D. I. expérimental et atrophie génitale.* (Edocrinology, nov. 1921, t. 5, n° 6, p. 76).

Barker et Mosenthal. — *Bull. of the John Hopkin's Hosp.* (Nov. 1917, p. 355).

Baudot. *Contribution à l'étude de l'hypophyse.* (Thèse Nancy 1925).

Beco et Plumier. — *Recherches expérimentales sur les actions cardio-vasculaires et diurétiques de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse chez le chien.* (Bull. ac. roy. belge 1913, p. 369).

Beco. — *Recherches expérimentales et cliniques sur l'ac-*

tion physiologique cardio-vasculaire et diurétique de la pituitrine. (Rev. neuro. 1922, p. 640).

De Beer. — *Observations sur l'histologie de la glande pituitaire.* (Bull. d'histo. appliquée, no. 11 nov. 1925).

Béjot. — *Syndromes hypophysaires.* (Thèse Paris 1923).

Belfield. — Journ. of the americ. med. assoc. 16 July 1910)

René Bénard. — *Polyurie hypophysaire et polyurie pithiatique* (S. M. H. 31 mars 1922, p. 553).

Berblinger. — (Verhandl. der deutsch. path. gesell. Marburg 1913, p. 272).

Bergé et Pagniez. — *A propos des injections d'extrat hypophysaire dans le D. I.* (S. M. H. 3 avril 1914).

Bergé et Schulmann. — *Rythme de la polyurie hypophysaire.* (Presse méd. 1918, p. 618).

Bergmann. — *Un cas de D. I. sur base syphilitique.* (Dermato. Wochen. 27 août 1921).

Biedl. — *Physio. und Pathologie der Hyponyse.* (Wiener Klin. Woch. 30 nov. 1911, p. 1686).

Bield. — *Innere Sekretion.....etc.* (2e Aufl. Berlin 1913,.

Bield. — In 32e Congrès de Médecine internat. Vienne 1920)

Pierre Biffir. — *Etude sur le D. I.* (Poloclínico secz. med. t. 29, no. 5 mai 1922, p. 286).

Binet. — *Remarques cliniques sur le D. I.* (Bull. méd. 1923, p. 627).

Binet. — *Recherches sur les centres du tuber cinereum et sur la glande hypophysaire.* (Presse médic. 1er juillet 1925).

Blair Bell. — *The pituitary.* (London 1919).

Blumgart. — *Effet anti-diurétique de l'extrait hypophysaire administré par voie nasale dans le D. I.* (Arch.

of internal med. Chicago, t. XXIX, no. 4, 15 avril 1922).

Bremer. — *Considérations sur la pathogénie du D. I. et du syndrome adiposo-génital* (Rev. neuro. 1922, p. 644)

Bremer. — *Physiologie de l'hypophyse* (Ann. soc. sciences méd. et nat. de Belgique, no. 8 bis, 1923, p. 129).

Briand et Rouqier. — *Encéphalite épidémique grave compliquée de D. I.* (S. M. H. 1920).

Brugsch, Dresel et Lévy. — *Stoffwechselneurologie der medulla allongata.* (32e Congrès de Méd. internat. Dresde 1920).

Borde. — *La médication hypophysaire dans le D. I.* (Thèse Paris 1925).

Bouttier et Crouzon. — *Syndrome polyglandulaire avec D. I. Efficacité de la médication hypophysaire sur la polyurie* (S. M. H. Paris 1910).

Camus et Roussy. — *Présentation de 7 chiens hypophysectomisés depuis quelques mois.* (Soc. Bio. 28 juin 1913), p. 1386).

Camus et Roussy. — *D. I. et polyurie dite hypophysaire; régulation de la teneur en eau de l'organisme.* (Presse méd. 8 juillet 1914, p. 517).

Camus et Roussy. — *Rapport sur les syndromes hypophysaires; anatomie et physiologie pathologiques.* (IIIe Réunion neuro. internet. annuelle 1922; Rev. neuro. 1922. no. 6, p. 622).

Camus et Roussy. — *D. I. Son origine infundibulo-tubérienne.* (Bull. méd. 23-26 mai 1923, p. 619).

Camus et Roussy. — *Les fonctions attribuées à l'hypophy-*

se. (Journ. de physio. et patho. génér. 1922, p. 509 et 535).

Camus et Roussy. — *L'hypophyse et les centres nerveux infundibulo-tubériens* (Journ. de Méd. et de Chirurg. pratiques, 10 avril 1924, p. 239).

Camus, Roussy et Le Grand. — *Un cas de D. I. par lésion de l'infundibulum.* (Soc. Bio. 1er avril 1922, p. 312).

Camus et Gournay. — *Polyurie tubérienne après énervation des reins.* (Soc. Bio. 17 mars 1923, p. 694).

Camus, Gournay et Fiterre. — *Sur le mécanisme du D. I.* (C. R. Ac. Sciences, 23 juillet 1923, p. 289).

Camus et Gournay. — *Action diurétique des bases puriques* (Soc. Bio. 9 février 1924, p. 335).

Carlson et Martin. — (Americ. Journ. of Physio. 1911, p. 64).

Carnot et Dumont. — *Syndrome hypophyso-génital avec polyurie.* (S. M. H. 8 nov. 1912).

Carnot, Rathery et Dumont. — *Acromégalie, diabète et tumeur hypophysaire.* (S. M. H. 1913 p. 921).

Carnot et Rathery. — *Effets diurétiques des humeurs au cours des crises polyuriques.* (Soc. Bio. 21 juillet 1923, p. 291).

Carnot et Rathery. — *Les effets diurétiques des urines de crise.* (Paris médical, 29 mars 1924, p. 291).

Carrion et Hallion. — *Sur l'effet expérimental de l'extrait hypophysaire.* (Soc. Thérapeut. 13 mars 1907).

Celestino da Costa. — *Sur le rôle du lobe postérieur dans la fonction glandulaire de l'hypophyse.* (Soc. portug. de Bio. 17 mars 1923). In Soc. Bio. 1923, p. 833).

CELESTINO DA COSTA. — *Sur les images histologiques d'excrétion dans la fonction glandulaire de l'hypophyse.* (Soc. portug. de Bio. 19 mars 1925, p. 1246).

CHERRY. — *D. I. and chronic hydrocephalus* (The ausralian med. gaz. Sydney, June 1910).

CHOAY. — *La matière médicale des préparations hypophysaires.* (Presse médicale 1923, p. 123).

ANDRÉ et LUCIE CHOAY. — *Traitement du D. I. par inhalations d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.* (Rev. neuro. 7 février 1924, p. 267).

CHRISTIE et STEWART. — (The archives of internal med. July 1917).

CLAUDE et LHERMITE. — *Le syndrome infundibulaire dans un cas de tumeur du 3e ventricule.* (Presse méd. 23 juillet 1917).

COLLIN. — *Sur le cycle secrétoire de la cellule hypophysaire* (Soc. Bio. 4 juillet 1922, p. 549).

COLLIN. — *Sur la fonte holocrinr des cellules hypophysaires chez l'homme.* (Ibid. 28 nov. 1922, p. 1206).

COLLIN. — *Les lacunes à colloïde dans le tissu conjonctif de l'hypophyse chez l'homme.* (Ibid. 21 déc. 1922).

COLLIN. — *Sur la régénération des cellules hypophysaires chez l'homme.* (Ibid. 2 avril 1924, p. 1053).

COLLIN. — *Cycle secrétoire et régénération de la cellule hypophysaire chez l'homme.* (C. R. Assoc. des anatomistes. Strasbourg, 13-16 avril 1924).

COLLIN. — *Passage de la colloide hypophysaire dans la substance cérébrale chez le chien.* (Ibid. p. 1334).

COLLIN. — *Sur la sécrétion hypophysaire.* (Bull. Ac. Méd. 23 déc. 1924).

COLLIN. — *Recherches sur l'élimination intra-cérébrale de la colloïde hypophysaire.* (Rev. franç. d'endocrinologie, Déc. 1924).

COLLIN. — *Sur les relations fonctionnelles entre la glande pituitaire et les centres tubériens.* (Ann. de méd. 1925, p. 428).

CUSHING. — *Quelques points de la physio. et la patho. des tumeurs intra-crâniennes.* (The Boston med. and surgic. journal 15 juillet 1904, p. 7080.

CUSHING. — *Altérations hypophysaires dans les lésions infundibulaires.* (Boston med. and surgic. journal 1909) in Presse Méd. 1910.

CUSHING. — *The pituitary body and its disorders. Philadelphia* 1912.

CUSHING. — *Les symptômes différentiels entre les troubles des deux lobes du corps pituitaire* (Amer. journal med. sciences, mars 1913, p. 314).

CUSHING. — *Au sujet du D. I. et de la polyurie hypophysaire.* (Boston med. and surgic. journal 1913).

CUSHING, GOETSCH et JACOBSON. — La tolérance aux hydrates de Carbone et lobe postérieur de l'hypophyse. (Bull. John Hopkin's Hospital 1911, p. 243).

IBID. — (Ibid. 1911, p. 165).

IBID. — (Americ. journal of physio. 1911, p. 60).

CUSHING, WEED et JACOBSON. — *Further studies on the role of the hypophysis in the metabolism of carbohydrats.* (John Hopkins Hosp. Bull. 1913, p. 40).

CUSHNY. — *The secretion of the urine.* (London 1917).

DALE. — Bioch. journ. 1909, p. 427.

DANDY et GOETSCH. — (Americ. journ. of anatom. 1911, p. 137).

DEBOVE et BALLET. — (S. M. H. 1891, p. 421 et 568).

DRESEL et LEWY. — *V. Brugsch, Dresel et Lewy.*

DUPRÉ. — *In discuss. sur la communicat. de L. Lavastine.* (Rev. neuro. 5 mars 1914).

EISNER. — *Ueber die hemmende Beeinflussung der Polyurie beim D. I. .durch. hinterlappen extrakte.* Deutsch. Archiv. Kinik Mediz. 1916, p. 438).

ERDHEIM. — *Ueber hypophysen ganggeschwülste.* (C. R. Ac. sciences de Vienne, section sciences nat. 1904, p. 537).

FARINI. — *Sur l'action diurétique de la substance hypophysaire.* (Comm. ac. ned. di Padova, 16 Maggio 1913).

FARINI. — *D. I. et opoterapia hipofisaria.* (Gaz. degli Ospedal, 11 sept. 1913, p. 1131) in Presse médic. 8 nov. 1913, p. 914.

FINKELNBURG. — *Sitzungberichte der Niederheim,* (Ges f. Natur. und Heilkunde med. abteil. 1910).

FLANDIN, HUBER et DEBRAY. — *Action favorable de l'opothérapie hypophysaire dans un cas d'obésité et D. I.* (S. M. H. 16 avril 1920, p. 487).

FLEUROT. — *Relations entre le D. I. et l'hypophyse.* (Thèse Paris 1914).

FODOR et JANKOWICH. — *Tuberculose basilaire et diabète insipide avec dystrophie adiposo-génitale* (Ow. Hetlap 1919).

FOIX, ALAJOUANINE et DAUPTAIN. — *D. I. syphilitique avec hémianopsie bitemporale et crises de narcolepsie.* (Rev. neuro. 1922, p. 763.)

FOIX et THÉVENARD. — *A propos de l'action de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sur la diurèse.* (Rev. neuro. 1922, p. 761).

FRANÇAIS et MAGNOL. — *Syndrome de Parinaud avec polyurie.* (Rev. neuro. 1923. p. 242).

FRANÇAIS et VERNIÉ. — *Etude anatomo-clinique d'un cas de tumeur du 3e ventricule.* (Rev. neuro. 6 nov. 1919).

FRANK. — (Berliner Klin. Woch. 1910).

FRANK. — *Rapports de l'hypophyse avec le D. I.* (Berlin. Klin. Wochensch. 1912, p. 393).

FRANK. — *In discuss. sur le travail de Brugsch, Dresel et Lewy,* 32e. Congrès de Méd. internat. Vienne 1920.

FROMENT. — *Rapport à la 3e réunion internat. de neuro.* (Rev. de neuro. 1922, p. 665).

GARNIER et SCHULMANN. — *Action de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sur la sécrétion urinaire.* (Soc. Bio. 11 juillet 1914, p. 335).

IBID. — *Etude expérimentale de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sur la sécrétion urinaire.* (Rev. neuro. Juin 1922.

GENTÈS. — *Recherches sur l'hypophyse et le sac vasculaire des vertébrés.* (Bull. de la Sté scientf. d'Arcachon 1907).

GERMANI. — (Il morgagni 1917, no. 5).

GILBERT, VILLARET et SAINT-GIRONS. — *D. I. et opothérapie hypophysaire.* (Rev. neuro. 1922, p. 772).

GLEY. — *Notice nécrologique sur M. Jean Camus.* (Bull. Ac. Med. 13 janv. 1925, p. 66).

GOURNAY. — *Etude sur la polyurie infundibulaire.* (Thèse Paris 1925).

GRAHAM. — *La ponction lombaire dans le D. I.* (Journ. of the Americ. med. assoc. 3 nov. 1917, p. 1498).

GRAHAM. — *D. I. as a sequel of a gun-shot wound of .the head.* (Americ. surgic. Philadelphia 1917, p. 529).

GRAUL. — *Sur un cas de D. I. notablement amélioré par l'hypophysine.* (Deutsch. med. Wochensch. 1915, p. 1095).

GROTE. — *Fonctionnement du rein dans le D. I.* (Deutsch. Arch. f. klin. mediz. 1917, p. 223).

GRUNDMANN. — *Nouvelle théorie du D. I.* (Deutsch. archiv. f. klin. mediz. 1917, p. 233).

HAGENBACH. — 1882, cité in Kahler.

HALLION et CARRION. — (Bull. Soc. thérapeut. Paris. Mars 1920).

HANN. — *Ueber die Bedentung der hypophysenverandenungen bei D. I.* (Frank. Zeitsch. f. Patho. vol. 21 p. 337).

HANCHETT. — *D. I. expérimental.* (Rev. neuro. 1922, t. II).

HAUSHALTER et LUCIEN. — *Polyurie simple et tuberculeuse de l'hypophyse.* (Rev. neuro. 1908, p. 10.)

JAMES HERRICK. — *Report of a case of D. I. with marked reduction in the amount of urine following Lumbar Puncture.* (Archives of inter. med. 1912, p. 1).

HERRING. — (Quater. Journ. of experiment. physio. 1908, p. 121).

HIRSCH. — *In discuss. à la Soc. de méd. int. et de pédiatrie de Vienne* 1919, p. 134 des C. R.

HOUGHTON et MERRIL. — (Journ. of. Americ. med. assoc. 1908, p. 1849).

HOUSSAY. — *Le principe actif des extraits hypophysaires.*

(Revista de la sociedad medica argentina, p. 268, 1911).

Houssay et Benito. — *Sur l'emploi de la médication hypophysaire.* (Presse médicale, 26 juillet 1913).

Houssay. — *The pituitary body and polyuria.* (Endocrinology vol. II, p. 94, 1918).

Houssay. — *La accion fisiologica de los extractos hipofisarios.* (Buenos-Ayres 1918).

Houssay, Carulla et Romana. — *Polyurie par piqûre cérébrale chez le chien normal et chez le chien privé d'hypophyse.* (Soc. Bio. 1920, p. 1250).

Houssay et Carulla. — *Polyurie par piqûre cérébrale chez les chiens à reins énervés.* (Soc. Bio. 1920, p. 1252)

Houssay, Galan et Negrete. — *Action des extrats hypophysaires chez les chiens et les lapins.* (Soc. Bio. 1920, p. 1247).

Houssay et Mazocco. — *Composition du sang et de l'urine des chiens privés d'hypophyse.* (Soc. Bio. 18 nov. 1922, p. 409).

Jona. — Pathologica, no. 146.

Kahler. — Zeitsch. f. Heilkunde 1886, BD. 7).

Karplus et Kreidl. — *Gehirn und sympathikus.* (Pflugers Arch., t. 128, p. 138 et t. 135, p. 401).

Kennaway et Nrottram. — *2 observations de D. I. et bibliographie des rapports du D. I. et de l'hypophyse.* (Quart. journ. med. Oxford 1918-1919 p.225.)

Klippel. — *Diabète hydrurique fébrile au cours de la tuberculose.* (Rev. neuro. 1er fév. 1900, p. 147).

Kraemer. — *Zur Behandlung des D. I. mit hypophysenpraparaten.* (Munch. med. Woch. 1917, p. 773).

KRAUSE. — *Beitragezur Path. Anat. der Hirnsyphilis* (Iéna 1915. Fischer).

KRAUSS. — *Die Lipoidsubstantzen der Menschlichen Hypophyse.* (Zieglers. Beitrage z. allg. Path. und med. Dath. Anat, 1920, p. 520).

M. LABBÉ et LANGLOIS. — *Acromégalie et diabète* (S. M. H. 7 mars 1919, p. 228).

M. LABBÉ. — *D. I. guéri par le novarsénobenzol.* (S. M. H. 28 juillet 1922).

M. LABBÉ et NEPVEUX. — *L'épreuve de l'hyperglycémie pour le diagnostic et le pronostic du diabète.* (La médecine, juillet 1923).

M. LABBÉ et DENOYELLE. — *D. I. et obésité; action du traitement par le lobe postérieur d'hypophyse.* (S. M. H. 15 mai 1925).

M. LABBÉ, STÉVENIN et VAN BOGAERT. — *Le métabolisme basal dans les syndromes hypophysaires.* (Soc. Bio. 1923, p. 1285).

IBID. — *Le métabolisme basal dans les syndromes hypophysaires.* (Ann. de Méd. 1925, mars, no. 3).

M. LABBÉ et AZERAD. — (S. M. H. 1er avril 1926, no 12, p. 519).

M. LABBÉ, VIOLLE et AZERAD. — (C. R. Soc. Bio. 27 mars 1926).

M. LABBÉ, VIOLLE et AZERAD. — *L'action sur la diurèse de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et ses modifications sous l'influence du sommeil.* (Presse méd. 28 avril 1926, p. 529).

LAIGNEL-LAVASTINE. — *D. I. chez un syphilitique amélioré*

par le traitement anti-syphilitique. (Rev. neuro 5 mars 1914).

LAMY, MAYER et RATHERY. — *Modifications histologiques des tubes contournés des reins au cours des polyuries provoquées.* (Soc. Bio. 1906, p. 876).

LAUNOIS. — *Hypophyse.* (Thèse Paris 1904).

LE GRAND. — *Les glycosuries nerveuses. La glycosurie tubérienne.* (Thèse Paris 1925).

LEREBOULLET, FAURE-BEAULIEU et VAUCHER. — *Infantilisme. Rôle probable de l'hypophyse.* (Nouv. iconographie de la Salpêtrière, t. XXVI, no. 5, p. 410, sept. 1913).

LEREBOULLET et FAURE-BEAULIEU. — *Effet des injections sous-cutanées d'extrait hypophysaire dans le D. I.* (S. M. H. 20 mars 1914, p. 517).

LEREBOULLET. — *D. I. et hypophyse* (Annales di la Faculta di Medicina de Montevideo, déc. 1917, t. II, fasc. 11-12, p. 712).

LEREBOULLET. — *D. I. et hypophyse.* (Progrès médical, 13 sept. 1919, no. 37, p. 368).

LEREBOULLET. — *Opothérie hypophysaire et D. I.* (Paris méd. 1er nov. 1919, no. 44, p. 353).

LEREBOULLET, MOUZON et CATHALA. — *Infantilisme dit hypophysaire par tumeur du 3e ventricule; intégrité de l'hypophyse.* (Rev. neuro. 1921, p. 154).

LEREBOULLET. — *Dystrophies hypophysaires en clinique infantile.* (Arch. de Méd. des enfants, mars 1923).

LEREBOULLET et BOULANGER-PILET. — *D. I. chez un enfant de 6 ans.* (La Pédiatrie, 10 juillet 1923).

LEREBOULLET. — *Rôle de l'hypophyse dans les dystrophies infantiles.* (An. de Méd. Déc. 1925, p. 452).

LESCHKE. — *Beitrage sur Klini. Patho. des Zwichenhirns.* (Zeit. f. Klin. Med. 1919, t. 87, p. 201).

LHERMITTE. — *La polyrie infundibulaire : le diabète insipide syphilitique.* (Ann. de Méd. Fév. 1922, p. 89).

LHERMITTE et FUMET. — *Influence frénatrice de la Ponction Lombaire dans le diabète sucré.* (S. M. H. 17 Fév. 1922).

LHERMITTE. — (Soc. Bio. 18 Mars 1922).

LHERMITTE. — *De l'influence dissociée de la P. L. et de la rétropituitrine sur la polyurie brightique.* (Rev. neuro. 1922, p. 761).

LHERMITTE. — *D. I. et son diagnostic différentiel avec les polyuries brightiques, hystériques, épileptiques et dipsomaniaques.* (Bull. méd. 1923, p. 623).

LICHTWITZ. — (Arch. f. Exp. Patho. und Pharmakol. 1911, p.128).

LICHTWITZ et STROMEYER. — *Le fonctionnement du rein dans le D. I.* (Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Leipzig 1914, p. 127).

LICHTWITZ. — *Diagnostic différentiel du D. I. et des autres polyuries.* (Münch. Med. Woch. 1918, p. 575).

LLOSA. — *Action comparée de l'histamine et de l'extrait hypophysaire associés à l'adrénaline.* (Soc. Bio. 1920, p. 1358).

LOEB. — *Hypophysis cerebri und Diabetes mellitus.* (Centralblatt fur innere Med. 1898, n° 35).

LOEB. — (Arch. f. exp. Patho. und Pharmako 1906, p. 314).

LOEB. — (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905, t. 83, p. 45 et t. 84, p. 579).

LORNOVITSKI. — *D. I. à la suite de méningites basilaires* (Russk. s. Kozhn i. ven Bollezn. Moscou 1907, p. 159).

LORTAT-JACOB et TURPIN. — *Diagnostic clinique de la polyurie essentielle de l'adulte, du D. I. vrai.* (La Méd. 3e année, p. 784).

— *La polyurie essentielle du D. I. vrai* (Ann. de Méd. 1922, p. 480).

LURYE. — *D. I. à la suite de la syphilis* (Russk. s. Kozhn i. ven Bollezn, Moscou 1913, p. 483).

MAGNUS. — *Le fonctionnement du rein.* (Handbuch der Biochemie, Oppenheim 1900, p. 477).

MAGNUS et SCHAEFFER. — *Effets des extraits pitutaires sur le rein.* (Journal Physio. 1901, p. 9).

MAGNUS. — *Tumeur de l'hypophyse améliorée par le traitement opothérapique.* (Norsk. Mag. f. Laegwid, Christiana 1916, p. 319).

MARANON et GUTISEZ. — *Rôle du L. C. R.* (El Siglo med. Madrid, Sept. 1909, p. 809).

MARANON et PINTOS. — *Lésion traumatique pure de l'hypophyse ; syndrome adiposo-génital et D. I.* (Nouv. iconogr. de la Salpêtrière, 1916, p. 185).

MARANON et ROSIQUE. — *Contribution clinique et expérimentale à l'étude de l'action de l'hypophyse sur la diurèse.* (Boletin Soc. Espanola de Biologia Mars 1917).

MARANON et GUTHIERREZ. — *Le L. C. R. chez le sujet normal et le diabétique insipide.* (Siglo medico 1919).

MARANON. — *Nuevas orientationes sobre la D. I.* (Madrid, 1920, 1 vol, 174 p.).

MARANON. — *D. I. as a pituitary syndrome.* (Endocrinology,

Los Angeles, California, March 1921, vol. 1, n° 2, p. 159-173).

MARANON. — *Résumé de mon expérience sur la clinique et la thérapeutique des syndromes hypophysaires.* (Comm. par le Pr. Sanchez Banus de Madrid à la 3e réunion internat. neuro. des 2-3 juin 1922).

MARBURG. — *Vergleichend anatomische studien neher den n. hypothalamicus.. etc.* (Larb. f. Psych. 1917. t. 38) et (Arbeit aus d. neurol. Institut. Vienne, 1909, t. XVII).

P. MARIE et BOUTTIER. — *D. I. avec infantilisme* (Rev. neuro. 3 Avril 1913).

P. MARIE et TRÉTIAKOFF. — *Etude de l'hypophyse dans l'encéphalite léthargique.* (S. M. H. 1920, Mars, p. 357).

André MAYER. — *Essai sur la soif.* (Thèse Paris 1900).

Kurt MENDEL. — (Zentralblatt. f. augenheilk 1901, p. 10).

MEYENBURG et MASSON. — *D. I. und Hypophyse.* (Beitr. 2 Path. Anat. med. Allgem. 1916).

Erich MEYER. — *Le D. I. et les autres polyuries.* (Deutsch. Arch. f. klin, Med. 1905).

— *Un cas de D. I.* (Berlin. Klin. Woch. 1912, p. 1642) in Presse méd. 1912, p. 800).

— *Ueber den gegenwengeit stand der Pathologie und der Therapie des D. I.* (Halle a. s. 1914).

E. MEYER et JUNGMANN. — *Experimentelle unterserchungen uber die Abhangigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem.* (Arch. f. experim. Path. u. Parmak. t. 73).

E. Meyer et Meyer-Bisch. — *Nouvelle contribution à l'étude pathogénique du D. I.* (Klinisch. Wochensch, 30 sept. 1924, t. III, no. 40).

Motzfeldt. — *Hypophyse et diurèse.* (Norsk mag. f. Laegwidensk 1914, p. 1292).

— *Pituitary and renal function.* (Boston med. and surgic. journ. 1916, p. 644).

— *Experimental studies on the relations of the pituitary body to renal function.* (Journ. of experiment. med. 1917, p. 153).

— *D. I.* (Endocrinolgy, 1918, p. 112, vol. II).

Neuburger. — *D. I. bei Zerstorung des hypophysenhinterlappens.* (Berlin. Klin. Wochen. 1920, no. 10).

Newmarck. — *Cas de tumeur infundibulaire chez un enfant conditionnant le D. I. et la tolérance envers l'alcool* (Arch. of internal med. avril 1917, p. 550) in rev. neuro. 1918, t. II, p. 37).

Nonne. — *Syphilis und nervensystem* (Karger 1921).

Oehme. — *Recherches expérimentales sur le D. I.* (Deutsch. Arch. f. klin. med. 1918).

— *Ueber das Wesen des D. I.* (Med. Klin. 1919, no. 35).

— *Zur Lehre vom. D. I.; Wirkung der hypophysenextrakte auf den Wasserhaushalt.* (Zeit. f. gesamt. exp. Mediz. t. IX, p. 251).

— *Die Wasserhausscheidung der Niere in Rahmen des ganzen Wasserhaushalter.* (32e Congrès de Cienne 1920).

Oliver et Schaeffer. — *Les glandes à sécrétion interne.* (Trad. Laroche et Richard, Paris 1920, Doin édit.)

OPPENHEIM. — *Lehrbuch des Nervenkrankheiten* (1912, Virchow, Archiv. Bd. 104).

— *In Nothnagels Spez.* (Pathol. u. Therapie, Bd. 9).

— *Die syphilitischen Er. Krankungen des Gehirns* S. 53-54 und 79-83).

PAGNIEZ. — *D. I. et son origine hypophysaire.* (Presse méd. 6 déc. 1919).

PAULESCO. — *L'hypophyse du cerveau.* (Paris 1908).

PENDE. — *Endocrinologia patologia e clinica degli organia scereziono interno.* (Milana 1914).

REDSLOB. — (Klin. Monattsblatter f. ugenheilk 1905).

— (Berlin. Klin. Wochen. 1912).

REES et OLMSTED. — *Action des extraits hypophysaires par la bouche dans le traitement du D. I.* (Endocrinology Mars 1922, no. 2, p. 230).

RETZIUS. — (Das menschenhirn, 1896).

REVERCHON et WORMS. — *Lésions traumatiques de l'hypophyse dans les fractures de la base du crâne.* (Soc. Chirurg. Paris 18 mai 1921, p. 685).

RICALDONI. — *Infantilisme de type hypophysaire avec D. I. et S. d'Argyll-Robertson; etc.* (S. M. H. 28 juillet 1922, p. 1238).

ROBENS et LIFSCHWITZ. — *On the secretory innervation of the hypophysis.* (The americ. journ. of. Physio. vol 36, no. 1, p. 47).

ROEMER. — *Die Beziehungen der Funktion der Hypophysis-cerebri und der D. I.* (Deutsch. mediz. Woch. 15 janv. 1913, p. 108).

— (Deutsch. mediz. Woch. 6 janv. 1914, p. 107) in Presse méd. 1914, p. 108).

ROSENBLOOM. — (Journ. of the americ. med. associat. 4 mai 1918, p. 1293), in Rev. neuro. 1918, t. II, p. 41).

ROSENHAUPT. — (Berlin. Klin. Wochen. 1903).

ROUSSY. — *Syndromes polyuriques traités par l'opothérapie hypophysaire.* (Rev. neuro. Juin 1922, no. 6).

ROUSSY, Mlle LÉVY et GOURNAY. — *Un cas de D. I. survenu à la suite d'un traumatisme.* (Rev. neuro. 5 mai 1925).

ROUSSY. — *Les syndromes infundibulo-tubériens.* (Ann. de Méd. Déc. 1925).

SALMON. — *Sur les rapports entre l'hypophyse et la léthargie des animaux hibernants.* (Lo Sperimentale. Firenze 1916, p. 345).

— *Le syndrome infundinuaire dans un cas de tumeur du 3e ventricule.* (Presse méd. 1917, 80 et p. 578).

SCHAEFFER et MAGNUS. — *Effets des extraits hypophysaires sur le rein.* (Journ. Physio. London 1901, p. 9).

SCHAEFFER et HERRING. — *The action of pituitary extracts upon kidney.* (Proceed of the royal Society London 1906, p. 571) et (Phil. ransact. of the royal society, série B, p. 199, 1907).

SCHAEFFER. — *Die Funktionen des Gehirns anhangs.* (Berner Universital Schriften. t. II, 1911).

SCHAEFFER. — (The endocrine organs 1916).

SCHULMANN. — *Syphilis des glandes endocrines.* (Presse méd. 1920, no. 22).

SCHULMANNET-DESOUTTER. — *La polyurie hypophysaire.* (Rev. méd. 1920. (Rev. méd. 1920, no. 9-10).

SEIGNEURIN. — *Tuberculose, syphilis et D. I.* (Thèse Paris 1903).

Sekiguki. — *Hypophysal disorder in mammery cancer, and its relation with D. I.* (Amer. surgery 1916, vol. 63, p. 297).

Simmonds. — *Ueber sekondare geschwulste det Hirnanhangs und ihre Beziehungen zum D. I.* (Munch. mediz. Woch. no. 4, p. 180, 1914).

Smith et Closky. — *Further studies of the Bio. assay of Pituitary extracts. The action of thestandard infundibular powder in the secretion of the urine.* (Stenda Déc. 1924, p. 321). Cf. résumé in Arch. mal. reins 1er avril 1925, p. 186).

Souques, Alajouanine et Lermoyez. — *Sur un cas de D. I. et sur les actions d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.* (Rev. neuro. 1922, p. 766).

Sourdel. — *Syndromes pluriglandulaire.* (Thèse Paris 1912)

Soyer. — *Etude de l'hypophyse.* (Arch. d'anat. microscop. t. XIV, f. I et II).

Spanbock et Steinhaus. — *Ueber das Zusammenstreffen von bitemporalen Hemianopsie und D. I.* (Neur. Central. 1907, no. 11).

— (Berlin. Klin. Woch. 1912).

Steiger. — *Sur un cas de D. I. et ses rapports avec les sécrétions internes et le système du vague.* (Deutsh. Med. Woch. 1912, p. 1869).

Steinberg. — *Zur Behandlung des D. I.* (Mediz Klin. 1917. no. 13, p. 366).

Strauch. — (Journ. of the americ. med. associat. vol. 72, 31 mai 1919).

Tallqwist. — *Recherches sur un cas de D. I.* (Zeit. f. Klin. Mediz. 8 fév. 1903, p. 181).

THAON. — *L'hypophyse.* (Thèse Paris 1906).

TROUSSEAU. — (Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu de Paris, t. II, p. 607).

TUCKER. — *Guérison immédiate par la P. L. d'un D. I. d'apparition récente.* (The americ. journ. of the med. sciences, mai 1922, no. 602).

URECHIA et DERSCA. — *D. I. traité par la pituitrine et le pituglandol.* (S. M. H. 1922, 2 fév. p. 191).

URECHIA et RUSDEA. — *D. I. et troubles du caractère dans un cas de céphalée épidémique.* (S. M. H. 10 nov. 1922, p. 1492).

URECHIA et NITESCU. — *Le rôle du tuber cinereum dans le diabète expérimenta.* (Bull. Ac. Méd. 17 fév. 1925, no. 7).

VAN DER VELDEN. — *Die nierenwirkung vom Hypophysenextrakten beim Mensch.* (Berlin. Klin. Woch. 10 nov. 1913, p. 2083).

VARIOT. — *Dipsomanie avec polyurie chez un enfant de 4 ans.* (S. M. H. 1899, p. 150 et 155).

VEIL. — *Ueber die Wirkung gesteigerter Wasserzufuhr auf Blutzusammensetzung und Wasserbilanz.* (Deutsh. Arch. f. klin. Med. 1916).

VEIL. — *Die Beziehungen die experimentellen Piqure polyurie zum. D. I.* (32e Congrès méd. internat. Vienne 1920).

VERGARA et ESPINO. — *Contribucion al estudio de las relaciones entre la hipofisis y los centros diencéfalicos* (Thèse Mexico 1924).

WEBER et SCHMIDT. — *A case of D. I. with a peculiar necropsy findings in the posterior lobe of the pitui-*

tary body. (The americ. journal of the medic. sciences, 1916, vol. 152, no. 6, p. 892).

WILLIAMS et ROCHESTER. — Endocrinology 1917.

WOLPE. — *Ueber Fermentanscheidung und hypophysenwirkung bei D. I.* (Ber. Klin. Woch. 1921 no. 5 p. 101).

3e réunion neurologique annuelle 2-3 juin 1922. Revue neurologique 1922, p. 617 et suivantes.

Annales de Médecine. Décembre 1925. Numéro consacré aux syndromes tubériens.